



**Espacenet**

## Bibliographic data: JP 5213877 (A)

ARYL, AMIDE, IMIDE AND CARBAMATE PYRIDINE ANTAGONIST OF PLATELET-ACTIVATING FACTOR

**Publication date:** 1993-08-24

**Inventor(s):** MAIKERU PIITAA TOROBA; ARAN UIZUNAA ±

**Applicant(s):** AMERICAN CYANAMID CO ±

**Classification:**

- international: [A61K31/44](#); [A61K31/4402](#); [A61K31/4406](#); [A61K31/4409](#); [A61K31/4412](#); [A61K31/4418](#); [A61K31/4425](#); [A61P7/02](#); [A61P9/00](#); [C07D213/38](#); [C07D213/40](#); [C07D213/56](#); [C07D213/74](#); [C07D213/75](#); [C07D213/81](#); [C07D213/89](#); [C07D471/04](#); (IPC1-7): [A61K31/44](#); [C07D213/40](#); [C07D213/56](#)
- European: [C07D213/40](#); [C07D213/56](#); [C07D213/75](#); [C07D213/81](#); [C07D471/04](#)

**Application number:** JP1992022278 19920730

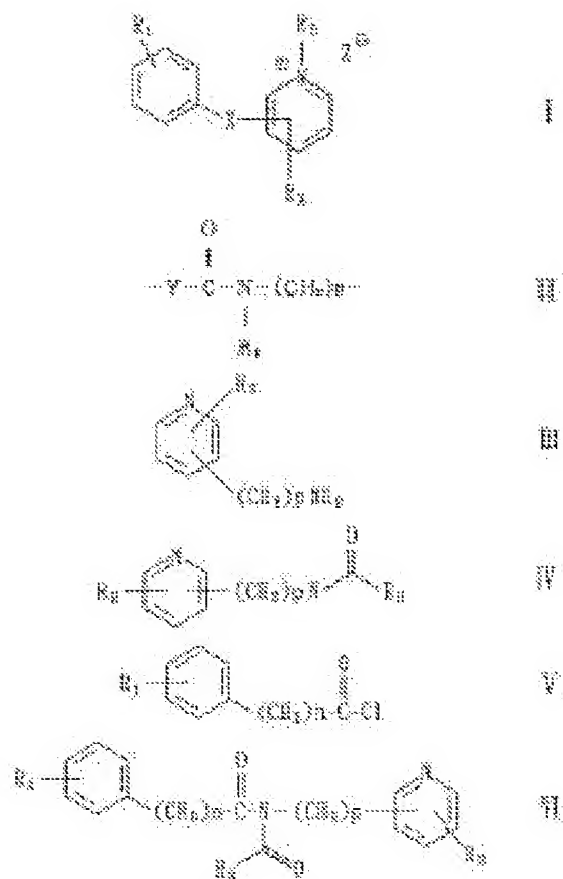
**Priority number(s):** US19910738961 19910801

**Also published as:**

- [EP 0530444 \(A1\)](#)
- [ZA 9205794 \(A\)](#)
- [US 5328921 \(A\)](#)
- [US 5208247 \(A\)](#)
- [PL 295483 \(A1\)](#)
- [more](#)

Abstract not available for JP 5213877 (A) Abstract of corresponding document: EP 0530444 (A1)

Pyridine derivatives of the general formula <CHEM> wherein X is a divalent radical of: <CHEM> are PAF antagonists. Processes for their preparation and pharmaceutical compositions containing them are also included.



(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-213877

(43)公開日 平成5年(1993)8月24日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 213/40				
A 6 1 K 31/44	ABN	7252-4C		
	ACB	7252-4C		
C 0 7 D 213/56				

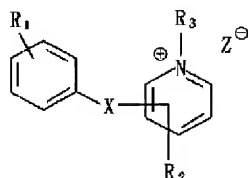
審査請求 未請求 請求項の数7(全 54 頁)

(21)出願番号	特願平4-222278	(71)出願人	591000791 アメリカン・サイアナミド・カンパニー AMERICAN CYANAMID COMPANY アメリカ合衆国ニュージャージー州07470 ウェイン・ワンサイアナミドプラザ(番地なし)
(22)出願日	平成4年(1992)7月30日	(72)発明者	マイケル・ピーター・トロバ アメリカ合衆国ニューヨーク州12577サリス スパリイミルズ・ステーションロード204
(31)優先権主張番号	7 3 8 9 6 1	(72)発明者	アラン・ウイズナー アメリカ合衆国ニューヨーク州10502アー ズレイ・ウッドアベニュー31
(32)優先日	1991年8月1日	(74)代理人	弁理士 小田島 平吉
(33)優先権主張国	米国 (U S)		

(54)【発明の名称】 血小板活性化因子のアリール、アミド、イミド及びカルバメートピリジン拮抗剤

(57)【要約】 (修正有)

【構成】 式



ル、アミド、イミド及びカルバメートピリジン拮抗剤に関する。

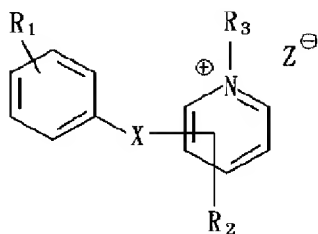
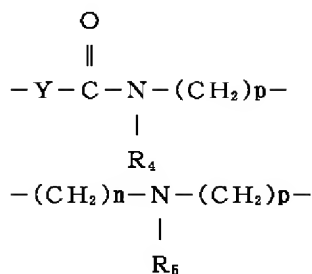
【効果】 上記化合物は、血小板活性化因子阻害作用を有する。

〔式中Xは-Y-CO-N(R<sub>4</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-;  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sub>4</sub>)-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-ま  
たは-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sub>5</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-;  
R<sub>1</sub>はアルキル、アルコキシ、ハロゲン、CF<sub>3</sub>, CN,  
NO<sub>2</sub>等; R<sup>2</sup>はH, C<sub>1</sub>~<sub>5</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~<sub>5</sub>アル  
コキシ、ハロゲン; R<sup>3</sup>はC<sub>1</sub>~<sub>8</sub>(ハロ)アルキル、  
等; YはOCH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n+1</sub>-  
O、nは0, 1, 2; pは0, 1, 2, 3; R<sup>4</sup>はH、  
フェニル、-COR<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>; R<sup>5</sup>は-COR<sub>6</sub>,  
-SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>; R<sub>6</sub>はC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル等; R<sub>7</sub>は  
C<sub>1</sub>~<sub>25</sub>アルキル等; Z<sup>-</sup>は薬理的に許容し得る陰  
イオンである〕で表わされる血小板活性化因子のアリー

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式

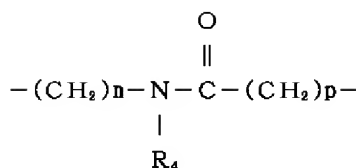
【化1】

1

式中、

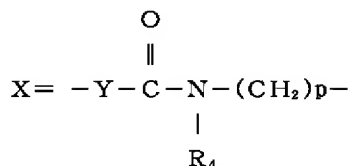
(A) Xは式

【化2】



の二価の基であり、ここにYは二価の基  $OCH_2$ 、 $(CH_2)_n$  または  $(CH_2)_{n+1}-O$  であり；pは整数0、1、2または3であり；nは整数0、1または2であり； $R_4$ は水素、フェニル、 $-COR_6$ または $-SO_2R_7$ であり；ここに $R_6$ は $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ アルケニル、 $C_1\sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、フェニル、アミノフェニル、置換されたフェニルまたは置換されたアミノフェニルであり、そして置換基は続いての $C_1\sim C_4$ アルキル、 $C_1\sim C_4$ アルコキシ、ハロゲンまたはトリフルオロメチルの1つまたはそれ以上のものであり； $R_7$ は $C_1\sim C_{25}$ アルキル、 $C_1\sim C_{25}$ アルケニル、フェニルまたは置換されたフェニルであり、置換基は $C_1\sim C_{20}$ アルキル、 $C_1\sim C_{20}$ アルコキシ、ハロゲンまたはトリフルオロメチルであり； $R_5$ は $-COR_6$ または $-SO_2R_7$ であり、ここに $R_6$ 及び $R_7$ は上記のものであり、但し、

【化3】



そしてYがn=0である $(CH_2)_n$ である場合、 $R_4$ は水素またはフェニルであることができず；

(B)  $R_1$ は同一もしくは相異なり得る芳香環の1個またはそれ以上の置換基であり、且つ

(i)  $C_1\sim C_{25}$ アルキル、 $C_1\sim C_{25}$ アルケニル、 $C_1\sim C_{25}$ アルコキシ、 $C_1\sim C_{25}$ アルケニルオキシ、 $C_1\sim C_{25}$ チオアルキル、フェニル、フェノキシ、置換された

フェニルまたは置換されたフェノキシであり、ここに置換基は $C_1\sim C_{20}$ アルキル、 $C_1\sim C_{20}$ アルコキシ、ハロゲンまたはトリフルオロメチルであり；

(ii) ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノまたはニトロ；

(iii)  $-CO_2R_7$ 、 $-CONHR_7$ 、 $-OCONHR_7$ または $-NHCO_2R_7$ であり、ここに $R_7$ は上記のものであり；

(C) 成分 $R_2$ はいずれかの位置であり得るピリジン環の1個またはそれ以上の置換基であり、且つ水素、 $C_1\sim C_5$ アルキル、 $C_1\sim C_5$ アルコキシまたはハロゲンであり；

(D) 複素環は随時2、3または4位でX基に結合され；

(E) 基 $R_3$ は $C_1\sim C_8$ アルキル、 $C_1\sim C_8$ ハロゲン（臭素、塩素またはフッ素）置換されたアルキル、ベンジル、水素またはN-オキシドであり； $Z^-$ は薬理学的に許容し得る陰イオンを表わす、の化合物。

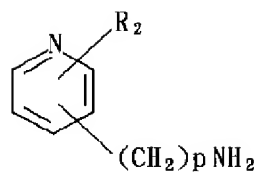
【請求項2】 請求項1に記載の化合物と製薬学的に許容し得る担体とからなる投与単位形態の組成物。

【請求項3】 哺乳動物にPAF効果を阻害する量の請求項1に記載の化合物を投与することからなる、哺乳動物におけるPAFの生物学的効果の阻害方法。

【請求項4】 哺乳動物に有効量の請求項1に記載の化合物を投与することからなる、哺乳動物におけるアナフィラキシー性及び敗血病性ショックの処置方法。

【請求項5】 (1)式

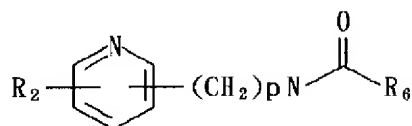
【化4】



I I I

の置換されたアルキルアミノピリジンが無水物、(R<sub>6</sub>C  
O)<sub>2</sub>O、DMAP及びピリジンと反応させて式

【化5】



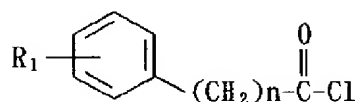
X V

のアミド中間体を得；

(3) 続いて式

(2) 中間体を不活性エーテル溶媒中にて水素化ナト  
リウム1当量で処理し；

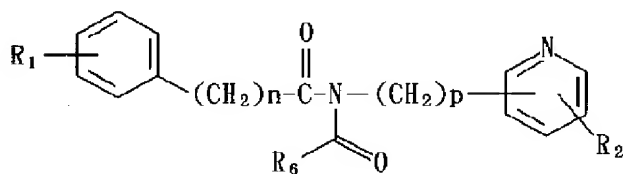
【化6】



V I I I

の酸塩化物と反応させて式

【化7】



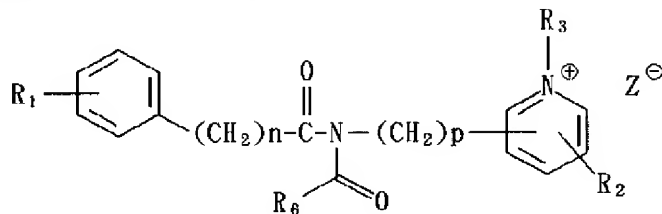
X I V

のイミド中間体を得、そして

1に記載の式

(4) 中間体をハロゲン化アルキル、R<sub>3</sub>Zと共に加熱  
して所望の生成物X I I Iを得ることからなる、請求項

【化8】

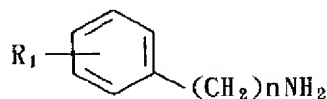


X I I I

の化合物の製造方法。

【化9】

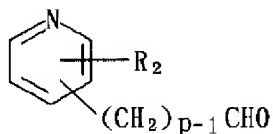
【請求項6】 (1) 式



X X I X

の置換されたアミンを適当な還元剤の存在下にて不活性  
プロトン性溶媒中で式

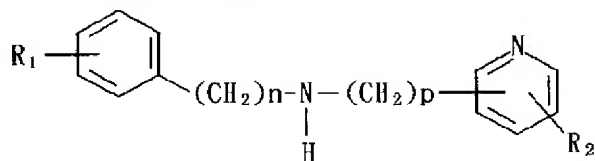
【化10】



X X X V I I I

の置換されたアルデヒドと反応させて式

【化11】



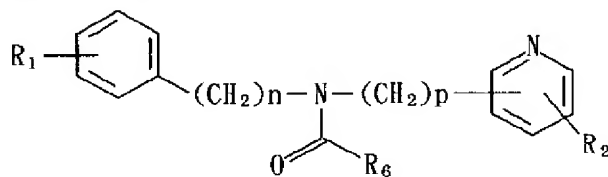
XXXIX

のアミン中間体を得；

(2) 中間体XXXIXを(a) DMAPの存在下にて不活性溶媒中で無水物、 $(R_6CO)_2O$ ；または(b)

塩基の存在下にて不活性溶媒中で酸塩化物と反応させて式

【化12】



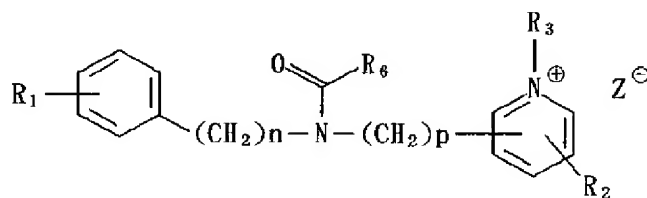
XL

のアミド中間体を得、そして

(3) 中間体XLをハロゲン化アルキル、 $R_3Z$ と共に加熱して所望の生成物XXXVIIを得ることからな

る、 $p=1, 2$ または3である請求項1に記載の式

【化13】

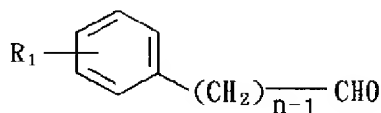


XXXVII

の化合物の製造方法。

【請求項7】 (1) 式

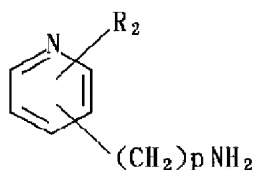
【化14】



LI

の置換されたアルデヒドを適当な還元剤の存在下にて不活性溶媒中で式

【化15】



III

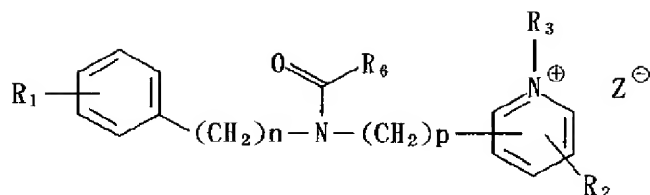
の置換されたアルキルアミノピリジンと反応させて請求項6に記載のアミン中間体XXXIXを得；

(2) 中間体XXXIXを(a) DMAPの存在下にて不活性溶媒中で無水物、 $(R_6CO)_2O$ と、または(b) 塩基の存在下にて不活性溶媒中で酸塩化物、 $R_6COCl$ と反応させて請求項6に記載のアミド中間体X

Lを得、そして

(3) 中間体XLをハロゲン化アルキル、 $R_3Z$ と共に加熱して請求項6に記載の所望の生成物XXXVIIを得ることからなる、 $n=1$ または2、 $p=0, 1, 2$ または3である請求項1に記載の式

【化16】



XXV I I

の化合物の製造方法。

#### 【発明の詳細な説明】

【0001】本発明は、血小板活性化因子のアリール、アミド、イミド及びカルバメートピリジン拮抗剤である。

【0002】血小板活性化因子(PAF)、1-*O*-ヘキサデシル/オクタデシル-2-アセチル-s n-グリセリル-3-ホスホリルクロリンは種々の異ったタイプの細胞により生成されるエーテル脂質である。最近の研究〔スナイダー(Snyder)、F., Ann. Rep. Med. Chem., 17, 243 (1982); ピンカード(Pinckard)、R.N., ら、J. Adv. Inflammation Res., 4, 147 (1982); オフラハーティー(O'Flaherty)、J.T., ら、Clin. Rev. Allergy, 1, 353 (1983); バルカフティヒ(Vargaftig)、B.B., ら、J. Trends. Pharmacol. Sci., 4, 341 (1983)〕によりPAFがアレルギー性疾患の重要な中介体であることが示された。哺乳動物中に注入された場合、PAFは高血圧、血小板凝集、好中球減少症、伝染性脈管内凝集、血管透過性の増加、気管支狭窄、組織破壊(低酸素症及び壊死)及び実質上の死を含む血液動態的及び血液学的変化を誘導する〔カムシ(Camussi, G. Kidney Int. 29, 469, (1986)による総説〕。最近、PAFがバクテリア種による内毒素性ショックを生じる哺乳動物における組織破壊の中介体であることが仮定された〔テラシタ(Terashita)、Z., Y. イムラ(Imura)、K. ニシカワ(Nishikawa)及びS. スミダ(Sumida) 1985, Eur. J. Pharmacol. 109: 257-261; ドエバー(Doebber)、T.W., M.S. ウ(Wu)、J. C. ロビンス(Robbins)、B.M. チョイ(Choy)、M.N. チャン(Chang)及びT.Y. セン(Shen) 1985, Biochem. Biophys. Res. Comm. 127: 799-808; イナレア(Inarrea)、P., ゴメス-カンブロンネロ(Gomez-Cambronero)、J. パスカル(Pascual)、M. デル・カルメン・ボンテ(del Carmen Ponte)、L. ヘルナンド(Hernando)及びM. サンチェス・クレスポ(Sanchez-Crespo)、1985, Immunopharmacology, 9: 45-52〕。哺乳動物におけるこれらの研究により該哺乳動物が内毒素で処置された場合に大量のPAFが生じることが示された。加えて、内毒素性ショックを生じた哺乳動物はPAFの投与に伴うすべての臨床的徴候を示す。加えて、PAFは喘息、呼吸困難症候群、肺水腫並びに他の炎症及び冠動脈疾患を生じさせる。

【0003】本発明の化合物はPAFの生物学的効果の

特異的な阻害剤であることが分り、従って喘息、アナフィラキシー性及び敗血病性(内毒素性)ショック、乾癆、腸壊死、成人呼吸困難症候群、移植組織拒絶、血栓症、発作、心臓アナフィラキシー及び癌の治療に有用である。

【0004】PAFが哺乳動物における炎症疾患の重要な中介体であると同時に、多数の構造的に異ったPAFの拮抗剤が開発された。これらの拮抗剤の参考例のあるものを下に示す。

【0005】テラシタ(Terashita)、Z.; イムラ(Imura)、Y.; タカタニ(Takatani)、M.; ツシマ(Tsushima)、S.; ニシカワ(Nishikawa)、K., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1987, 242, 263-268。

【0006】タカタニ(Takatani)、M.; ヨシオカ(Yoshioka)、Y.; タサカ(Tasaka)、A.; テラシタ(Terashita)、Z.-I.; J. Med. Chem., 1989, 32, 56-64。

【0007】ツシマ(Tsushima)、S.; タカタニ(Takatani)、M.; コヘイ(Kohei)、N. ヨーロッパ特許出願公開第301,751号(1989年2月1日付)。

【0008】トメシュ(Tomesch)、J.C. 米国特許第4,820,718号(1989年4月11日付)。

【0009】グスタフソン(Gustafson)、A.; ハンドリー(Handley)、D.A.; トメシュ(Tomesch)、J.C.; プラシャド(Prashad)、M. FASEB J., 1989, 3, A1224。

【0010】ページ(Page)、C.; アボット(Abbott)、A. TIPS, 1989年7月, 10, 1。

【0011】米国特許第4,916,145号(1990年10月4日付)。

【0012】ヨーロッパ特許出願公開第327,962号(1989年8月16日付)。

【0013】ヨーロッパ特許出願公開第301,751号(1989年2月1日付)。

【0014】ヨーロッパ特許出願公開第353,474号(1990年2月7日付)。

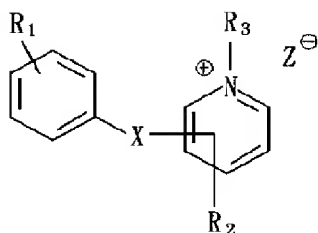
【0015】スペイン国特許出願公開第2,010,937号(1989年12月1日付)。スペイン国特許出願公開第2,010,932号(1989年12月1日付)。ヨーロッパ特許出願公開第353,777号(1990年2月7日付)。

【0016】米国特許第4,820,718号(1989年11月4日付)。

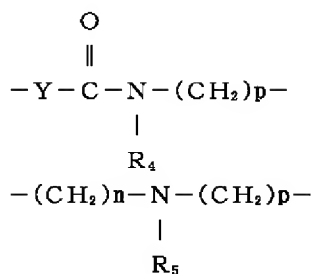
【0017】本発明の化合物は式

【0018】

【化17】

1

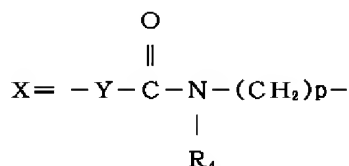
【化18】



の二価の基であり、ここにYは二価の基  $OCH_2$ 、 $(CH_2)_n$  または  $(CH_2)_{n+1}-O$  により表わされる群から選ばれるものであり；pは整数0、1、2または3であり；nは整数0、1または2であり； $R_4$ は水素、フェニル、 $-COR_6$ または $-SO_2R_7$ であり；ここに $R_6$ は $C_1\sim C_8$ アルキル、 $C_1\sim C_8$ アルケニル、 $C_1\sim C_8$ アルキルアミノ、 $C_1\sim C_8$ アルコキシ、フェニル、アミノフェニル、置換されたフェニルまたは置換されたアミノフェニルであり、そして置換基は続いての $C_1\sim C_4$ アルキル、 $C_1\sim C_4$ アルコキシ、ハロゲンまたはトリフルオロメチルの1つまたはそれ以上のものであり； $R_7$ は $C_1\sim C_{25}$ アルキル、 $C_1\sim C_{25}$ アルケニル、フェニルまたは置換されたフェニルであり、置換基は $C_1\sim C_{20}$ アルキル、 $C_1\sim C_{20}$ アルコキシ、ハロゲンまたはトリフルオロメチルよりなる群から選ばれ； $R_5$ は $-COR_6$ または $-SO_2R_7$ よりなる群から選ばれ、ここに $R_6$ 及び $R_7$ は上記のものであり、但し、

【0021】

【化19】



そしてYがn=0である $(CH_2)_n$ である場合、 $R_4$ は水素またはフェニルであることができず；

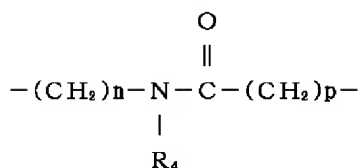
(B)  $R_1$ は同一もしくは相異なり得る芳香環の1個またはそれ以上の置換基であり、且つ

(i)  $C_1\sim C_{25}$ アルキル、 $C_1\sim C_{25}$ アルケニル、 $C_1\sim C_{25}$ アルコキシ、 $C_1\sim C_{25}$ アルケニルオキシ、 $C_1\sim$

【0019】式中、

(A) Xは式

【0020】



$C_{25}$ チオアルキル、フェニル、フェノキシ、置換されたフェニルまたは置換されたフェノキシであり、ここに置換基は $C_1\sim C_{20}$ アルキル、 $C_1\sim C_{20}$ アルコキシ、ハロゲンまたはトリフルオロメチルよりなる群から選ばれ；

(ii) ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノまたはニトロ；

(iii)  $-CO_2R_7$ 、 $-CONHR_7$ 、 $-OCONHR_7$ または $-NHCO_2R_7$ であり、ここに $R_7$ は上記のものであり；

(C) 成分 $R_2$ はいずれかの位置であり得るピリジン環の1個またはそれ以上の置換基を表わし、且つ水素、 $C_1\sim C_5$ アルキル、 $C_1\sim C_5$ アルコキシまたはハロゲンよりなる群から選ばれ；

(D) 複素環は随時2、3または4位でX基に結合される；

(E) 基 $R_3$ は $C_1\sim C_8$ アルキル、 $C_1\sim C_8$ ハロゲン（臭素、塩素またはフッ素）置換されたアルキル、ベンジル、水素またはN-オキシドよりなる群から選ばれ； $Z^-$ は薬理学的に許容し得る陰イオンを表わす、により表わされる。

【0022】式4及び5に含まれる本発明の化合物の製造は下のフローシートAにより記載され、その際に $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $Z^-$ 及びpは上に記載されるものである。本化合物を製造する際に必要とされる置換された酸塩化物2は米国特許第4,697,031号；同第4,699,990号；及び同第4,640,913号並びに関連出願である1988年12月付け、米国特許出願第286,193号及び1990年5月4日付け、同第519,525号に記載のとおり製造し得る。酸塩化物2を過剰の塩基例えばピリジンの存在下にて不活性溶媒例



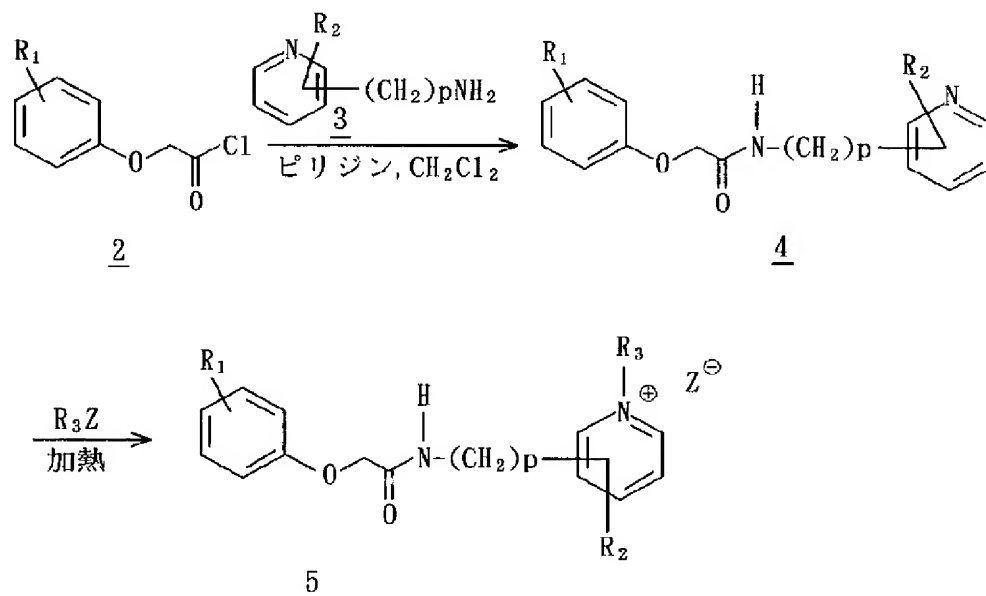
例えば塩化メチレン中で置換されたアルキルアミノピリジンと縮合させてアミド4を生成させる。アミド4をアルキル化剤例えばハロゲン化アルキルと共に加熱して式5

により表わされる本発明の化合物を生成させ得る。

【0023】

【化20】

フローシートA



【0024】式6及び7により含まれる本発明の化合物の製造は下のフローシートBにより記載され、その際に  $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_6$ 、 $\text{Z}^-$ 及びpは上記のものである。前記のアミド4（フローシートA）は4を無水物

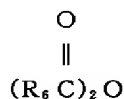
溶媒としてのピリジンと共に加熱することによりイミド6に転化し得る。イミド6をアルキル化剤例えばハロゲン化アルキルと共に加熱して式7により表わされる本発明の化合物を生成させ得る。

【0025】

【0026】

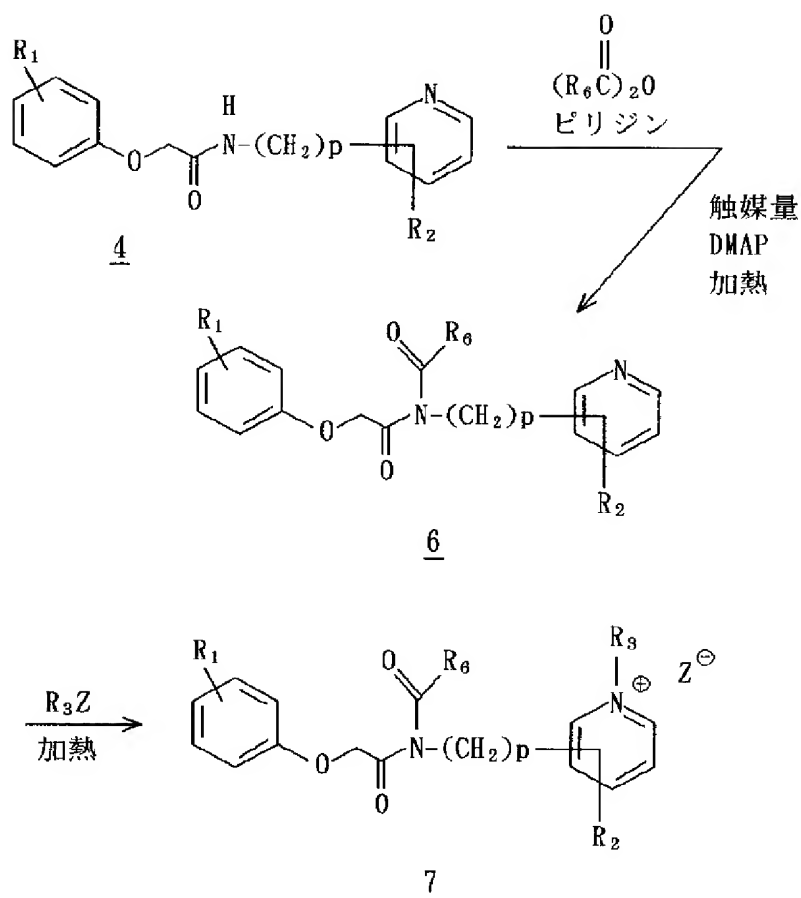
【化21】

【化22】



触媒量の4-ジメチルアミノピリジン（DMAP）及び

## フローシート B



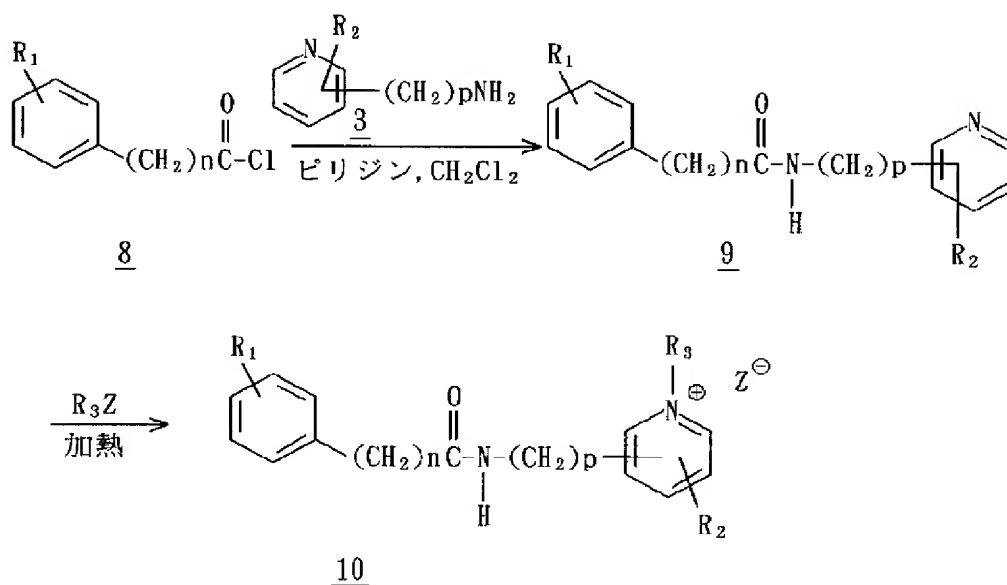
【0027】式9及び10により含まれる本発明の化合物の製造は下のフローシートCに記載され、その際に $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{Z}^-$ 、 $n$ 及び $p$ は上記のものである。本化合物を製造する際に必要とされる置換された酸塩化物8は関連出願である1990年5月4日付け、米国特許出願第519,525号に記載のとおり製造し得る。酸塩化物8を過剰のピリジンの存在下にて不活性溶媒例え

ば塩化メチレン中で置換されたアルキルアミノピリジン3と縮合させてアミド9を生成させる。アミド9をアルキル化剤例えばハロゲン化アルキルと共に加熱して式10で表わされる本発明の化合物を生成させる。

【0028】

【化23】

## フローシートC



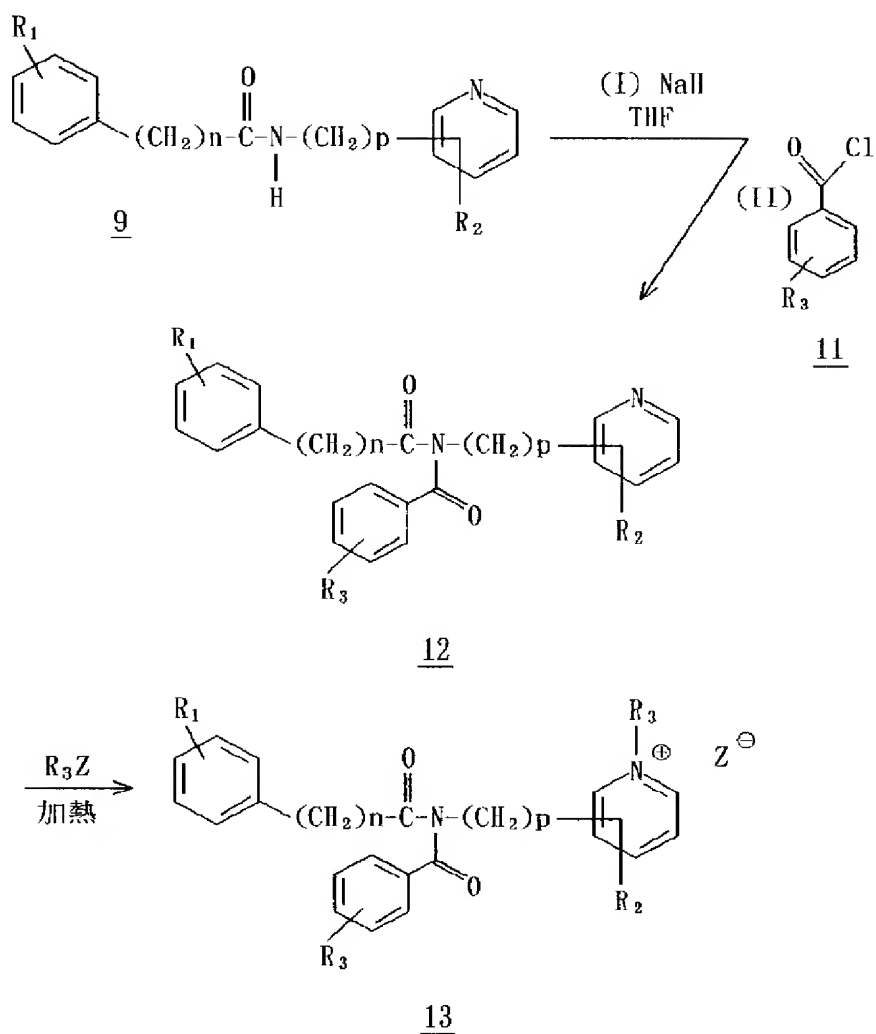
【0029】式12及び13により含まれる本発明の化合物の製造は下のフローシートDに記載され、その際に $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $Z^-$ 、 $n$ 及び $p$ は上記のものである。 $R_3$ により表わされる基は同一もしくは相異なり得る1個またはそれ以上の置換基であり；芳香環上のいずれかの位置にあり、そして $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロゲンまたはトリフルオロメチルよりなる群から選ばれる。上記（フローシートC）のアミド9は最初

に不活性溶媒例えばテトラヒドロフラン（THF）中で水素化ナトリウム（NaH）と反応し、次に酸塩化物11と反応してイミド12を生成させる。イミド12をアルキル化剤例えばハロゲン化アルキルと共に加熱して式13により表わされる本発明の化合物を生成させる。

【0030】

【化24】

## フローシートD



【0031】式14及び15により含まれる本発明の化合物の製造は下のフローシートEに記載され、その際に  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_6$ 、 $Z^-$ 、 $n$ 及び $p$ は上記のものである。上記（フローシートC）のアミド9は9を無水物  $(R_6CO)_2O$ 、触媒量の4-ジメチルアミノピリジン（DMAP）及び溶媒としてのピリジンと共に加熱することによりイミド14に転化し得る。イミド14をアルキル化剤例えばハロゲン化アルキルと共に加熱して式15により表わされる本発明の化合物を生成させ得る。

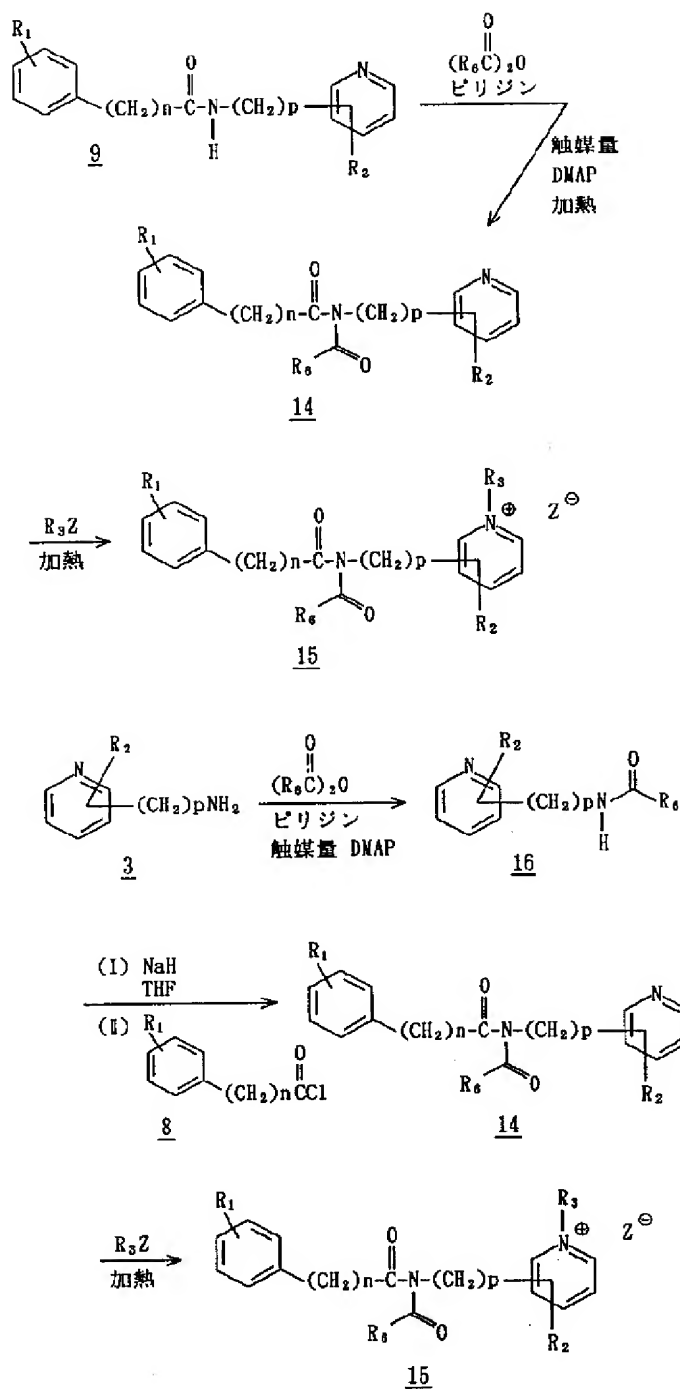
【0032】また、置換されたアルキルアミノピリジン

3を無水物  $[(R_6CO)_2O]$ 、触媒量の4-ジメチルアミノピリジン（DMAP）及び溶媒としてのピリジンでアシル化してアミド16を生成させ得る。アミド16は前のフローシートCに記載のとおり、最初に不活性溶媒例えばテトラヒドロフラン（THF）中での水素化ナトリウム（NaH）1当量との反応、次に続いての酸塩化物8との反応によりイミド14に転化し得る。

【0033】

【化25】

## フローシート E



【0034】式20及び21により含まれる本発明の化合物の製造は下のフローシートFに記載され、その際に $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $Z^-$ 、 $n$ 及び $p$ は上記のものである。基 $R_9$ は $C_1 \sim C_6$ アルキル基または水素である。本化合物を製造する際に必要とされる置換されたエステル17（または $R_9$ が水素である場合は酸）は関連出願である1990年5月4日付け、米国特許出願第519,525号に記載のとおり製造し得る。エステル17（また

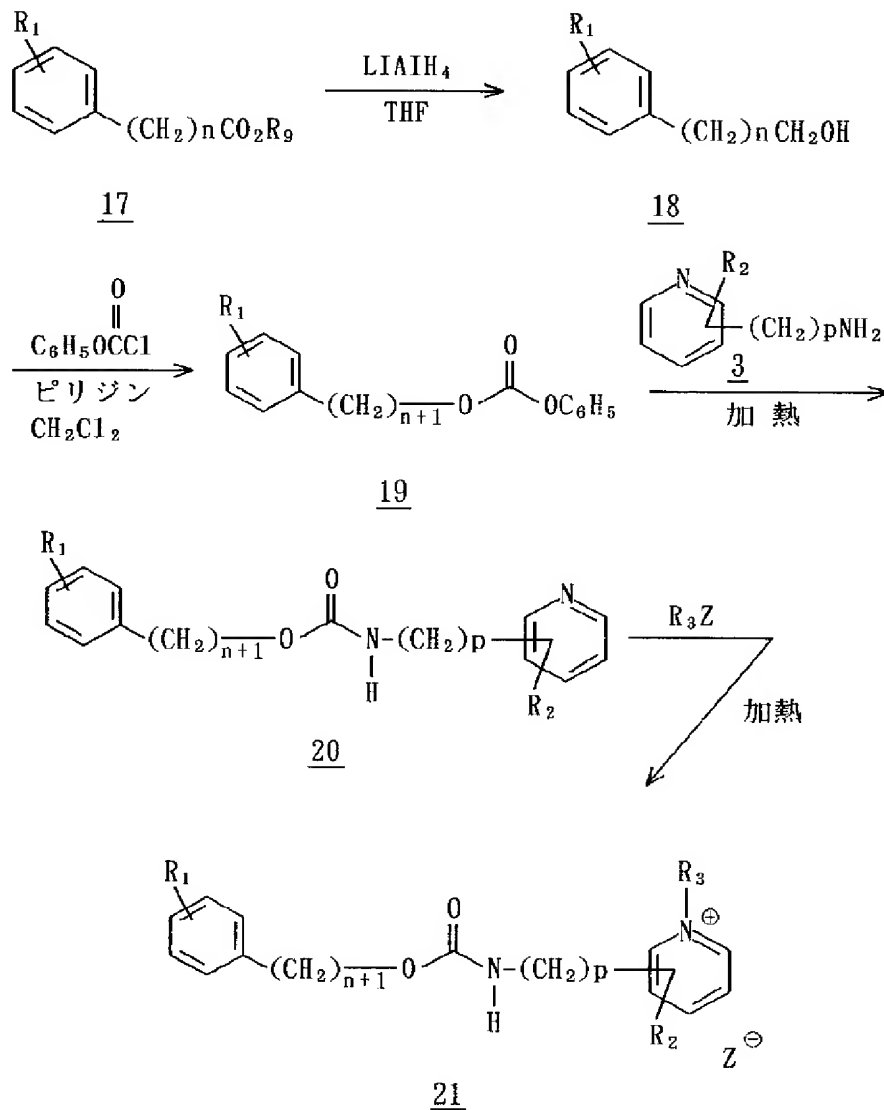
は $R_9$ が水素である場合は酸）は不活性溶媒例えばテトラヒドロフラン（THF）中で水素化リチウムアルミニウム（ $LiAlH_4$ ）または同様の還元剤を用いてアルコールに還元し得る。アルコール18はクロロギ酸フェニル、ピリジン2当量及び不活性溶媒例えば塩化メチレン（ $CH_2Cl_2$ ）との反応によりカーボネート19に転化し得る。カルバメート20はカーボネート19と置換されたアルキルアミノピリジン3との反応及び加熱によ

り製造し得る。カルバメート20をアルキル化剤例えばハロゲン化アルキルと共に加熱して式21により表わされる本発明の化合物を生成させ得る。

【0035】

【化26】

フローシートF



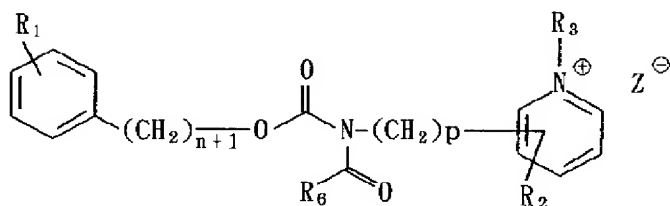
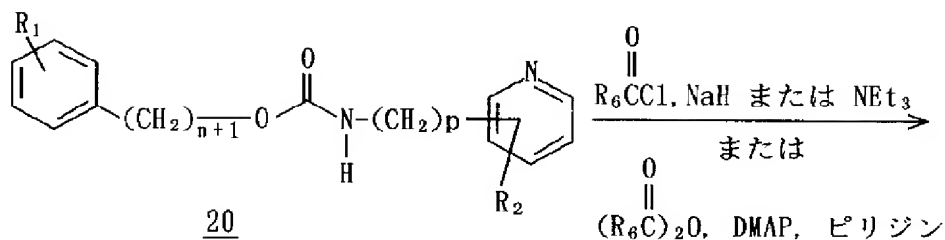
【0036】式22及び23により含まれる本発明の化合物の製造は下のフローシートGに記載され、その際に $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_6$ 、 $Z^-$ 、 $n$ 及び $p$ は上記のものである。フローシートGによれば、上記(フローシートF)のカルバメート20を(i)水素化ナトリウム( $\text{NaH}$ )またはアミン塩基例えばトリエチルアミン( $\text{Et}_3\text{N}$ )もしくはピリジンの存在下で酸塩化物( $\text{R}_6\text{COCl}$ )とか、或いは(ii)触媒量の4-ジメチルアミノ

ピリジン(DMAP)の存在下にて不活性溶媒例えばピリジン中での無水物 $[(\text{R}_6\text{C}=\text{O})_2\text{O}]$ との反応によりN-アシルカルバメート22に転化し得る。かくて製造されるN-アシルカルバメートをアルキル化剤例えばハロゲン化アルキルと共に加熱して式23で表わされる本発明の化合物を生成させ得る。

【0037】

【化27】

## フローシート G



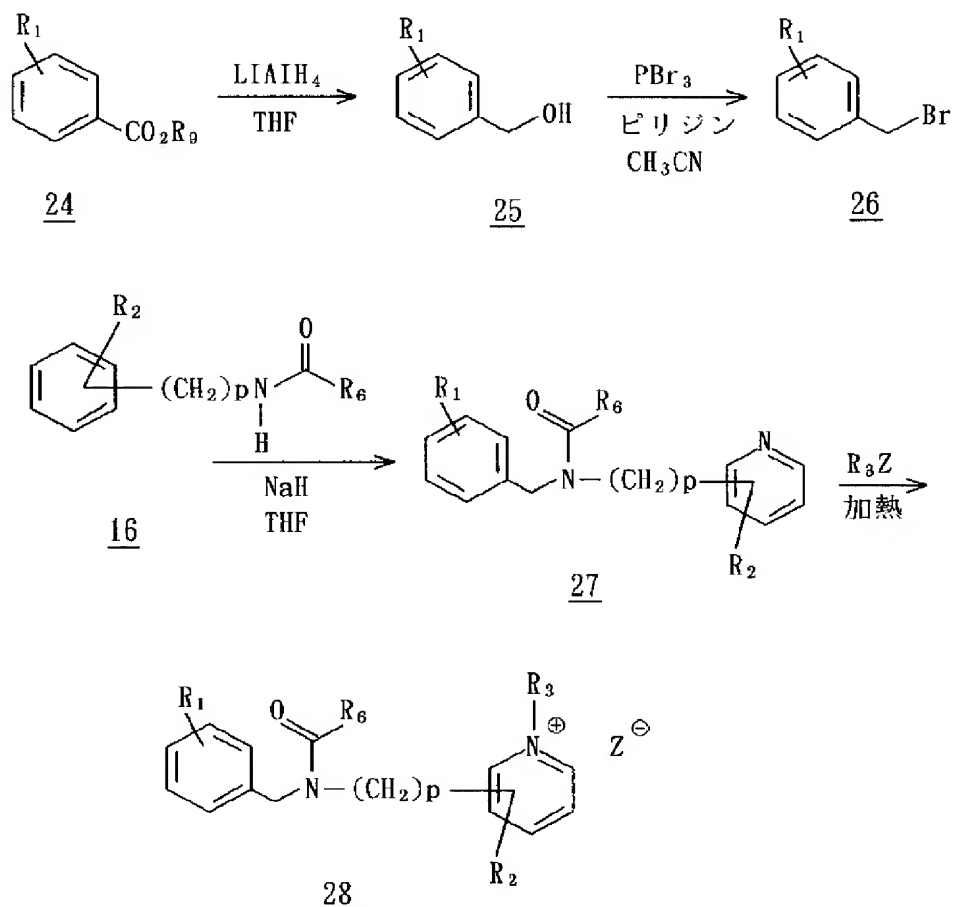
【0038】式27及び28により含まれる本発明の化合物の製造は下のフローシートHに記載され、その際に $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_6$ 、 $R_9$ 、 $Z^-$ 及び $p$ は上記のものである。本発明の化合物を製造する際に必要とされる置換されたエステル24（または $R_9$ が水素である場合は酸）を関連出願である1990年5月4日付け、米国特許第519,525号に記載のとおり製造し得る。エステルまたは酸24は不活性溶媒例えばテトラヒドロフラン（THF）中で水素化リチウムアルミニウム（ $\text{LiAlH}_4$ ）または同様の還元剤を用いてアルコールに還元し得る。アルコール25を三臭化リン（ $\text{PBr}_3$ ）、ピリ

ジン及び不活性溶媒例えばアセトニトリル（ $\text{CH}_3\text{CN}$ ）との反応により臭化物26に転化し得る。臭化物26のアミド27への転位は不活性溶媒例えばテトラヒドロフラン（THF）中での26と、16と水素化ナトリウム（ $\text{NaH}$ ）との反応により製造される16のアミド-陰イオンとの反応により行い得る。アミド27をアルキル化剤例えばハロゲン化アルキルと共に加熱して式28で表わされる本発明の化合物を生成させ得る。

【0039】

【化28】

## フローシートH



【0040】式32及び33により含まれる本発明の化合物の製造は下のフローシートIに記載され、その際に $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $Z^-$ 及び $p$ は上記のものである。整数 $n$ は1または2に等しい。本発明の化合物を製造する際に必要とされる置換されたアミド29は関連出願である1990年5月4日付け、米国特許出願第519,525号に記載のとおりエステル24に対して記述される方法により製造し得る。アミド29は不活性溶媒例えばテトラヒドロフラン（THF）中にて水素化リチウムアルミニウム（ $\text{LiAlH}_4$ ）または同様の還元剤を用いて

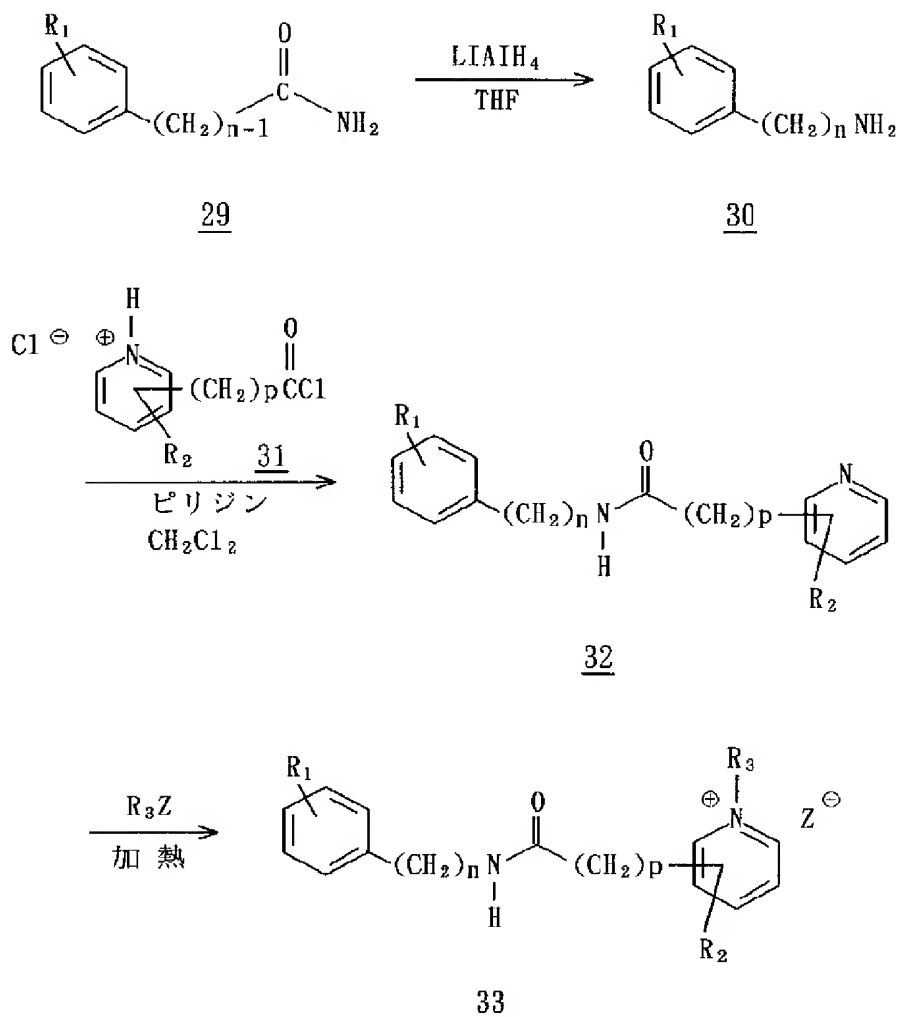
アミン30に還元し得る。アミン30は塩基例えばピリジンの存在下にて不活性溶媒例えば塩化メチレン（ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ）中で酸塩化物31（不活性溶媒中で触媒量のジメチルホルムアミドの存在下にて適当なカルボン酸と塩化オキサリルとの反応により製造）と反応させることによりアミド32に転化し得る。アミド32をアルキル化剤例えばハロゲン化アルキルと共に加熱して式33で表わされる本発明の化合物を生成させ得る。

【0041】

【化29】



## フローシート I



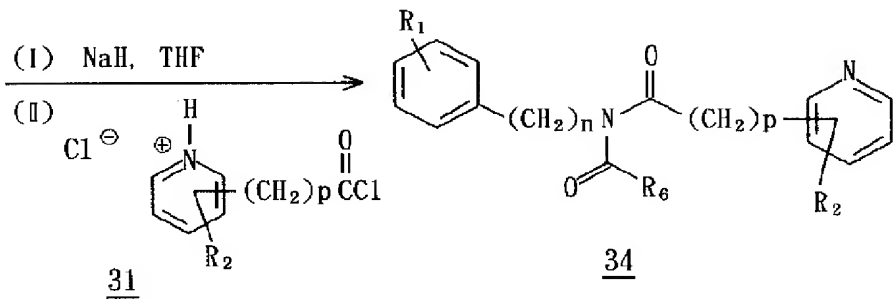
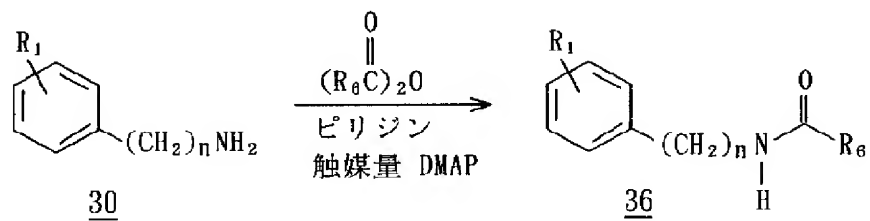
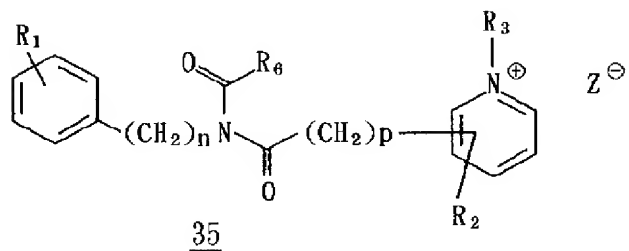
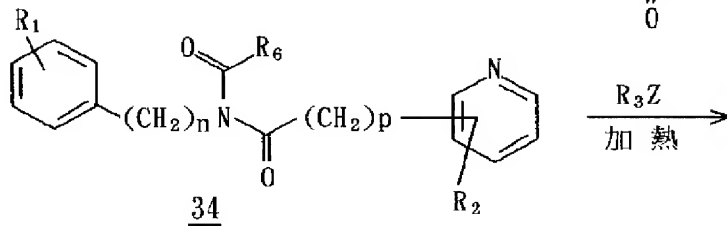
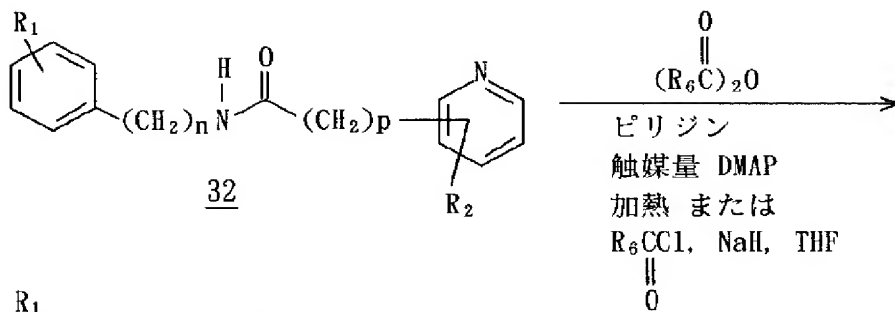
【0042】式34及び35により含まれる本発明の化合物の製造は下のフローシートJに記載され、その際に $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_6$ 、 $Z^-$ 、 $n$ 及び $p$ は下記のものである。上記（フローシートI）のアミド32は触媒量の4-ジメチルアミノピリジン（DMA P）の存在下にて不活性溶媒例えばピリジン中で無水物〔 $(R_6CO)_2O$ 〕と反応させるか、または水素化ナトリウム（NaH）の存在下にて不活性溶媒例えばテトラヒドロフラン（THF）中で酸塩化物（ $R_6COCl$ ）と反応させることによりイミド34に転化し得る。また、イミド34はアミ

ド36（触媒量の4-ジメチルアミノピリジン（DMA P）の存在下にて不活性溶媒例えばピリジン中でのアミン30と無水物〔 $(R_6CO)_2O$ 〕との反応により製造）を不活性溶媒例えばテトラヒドロフラン（THF）中で水素化ナトリウム（NaH）と、続いて酸塩化物31と反応させることにより製造し得る。イミド34をアルキル化剤例えばハロゲン化アルキルと共に加熱して式35で表わされる本発明の化合物を生成させ得る。

【0043】

【化30】

## フローシート J



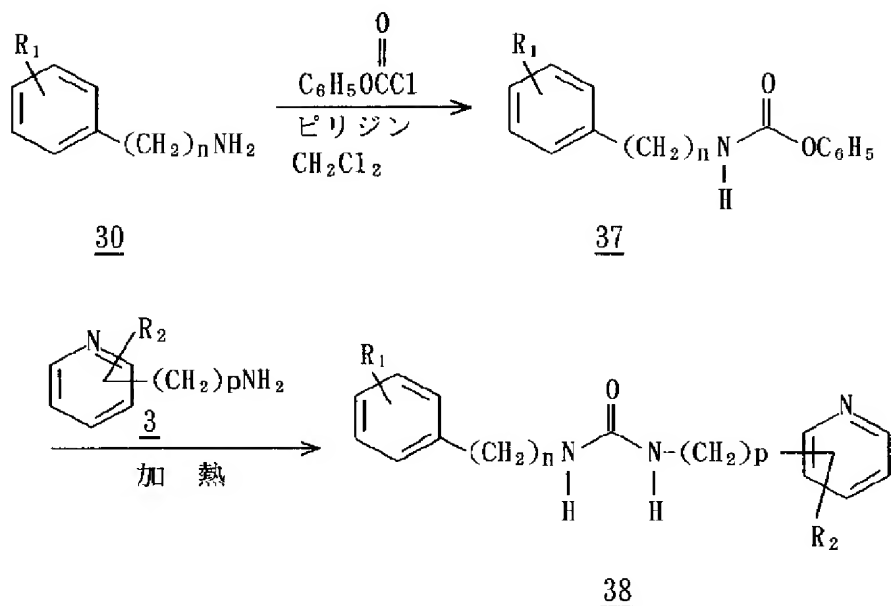
【００４４】式３８により含まれる本発明の化合物の製造は下のフローシートＫに記載され、その際に $R_1$ 、 $R_2$ 、 $n$ 及び $p$ は上記のものである。上記（フローシートＩ）のアミン３０は塩基例えばピリジンの存在下にて不活性溶媒例えば塩化メチレン（ $CH_2Cl_2$ ）中でクロロ酸フェニル（ $C_6H_5OOCOC1$ ）と反応させること

によりカルバメート37に転化し得る。カルバメート37は置換されたアルキルアミノピリジン3の存在下で加熱する際に尿素38を与える。

【0045】

【化3 1】

## フローシート K



【0046】式41及び42により含まれる本発明の化合物の製造は下のフローシートLに記載され、その際に $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_6$ 、 $Z^-$ 及び $n$ は上記のものである。整数 $p$ は1、2または3に等しい。本発明の化合物を製造する際に必要とされる置換されたアミンは上記（フローシートI）のとおりに製造し得る。還元剤例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウム（ $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ）の存在下にて不活性溶媒例えばメタノール中でアルデヒド例えば39を用いるアミン30の還元的アミノ化によりアミン40が与えられる。アミン40は触媒量の4-ジメチルアミノピリジン（DMAP）の存在下にて不活性溶媒例えばピリジン中で無水物〔 $(R_6\text{CO})_2\text{O}$ 〕と反応させるか、または塩基例えばトリエチルアミン（ $\text{Et}_3\text{N}$ ）の存在下にて不活性溶媒例えば塩化メチレン（ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ）中で酸塩化物（ $R_6\text{COCl}$ ）と反応させることによりアミド41に転化し得る。アミド41をアルキル化剤例えばハロゲン化アルキルと共に加熱して式42で表わされる本発明の化合物を生成させ得る。

【0047】また、化合物40の製造は下に記載され、その際に $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_6$ 及び $Z^-$ は上記のものである。

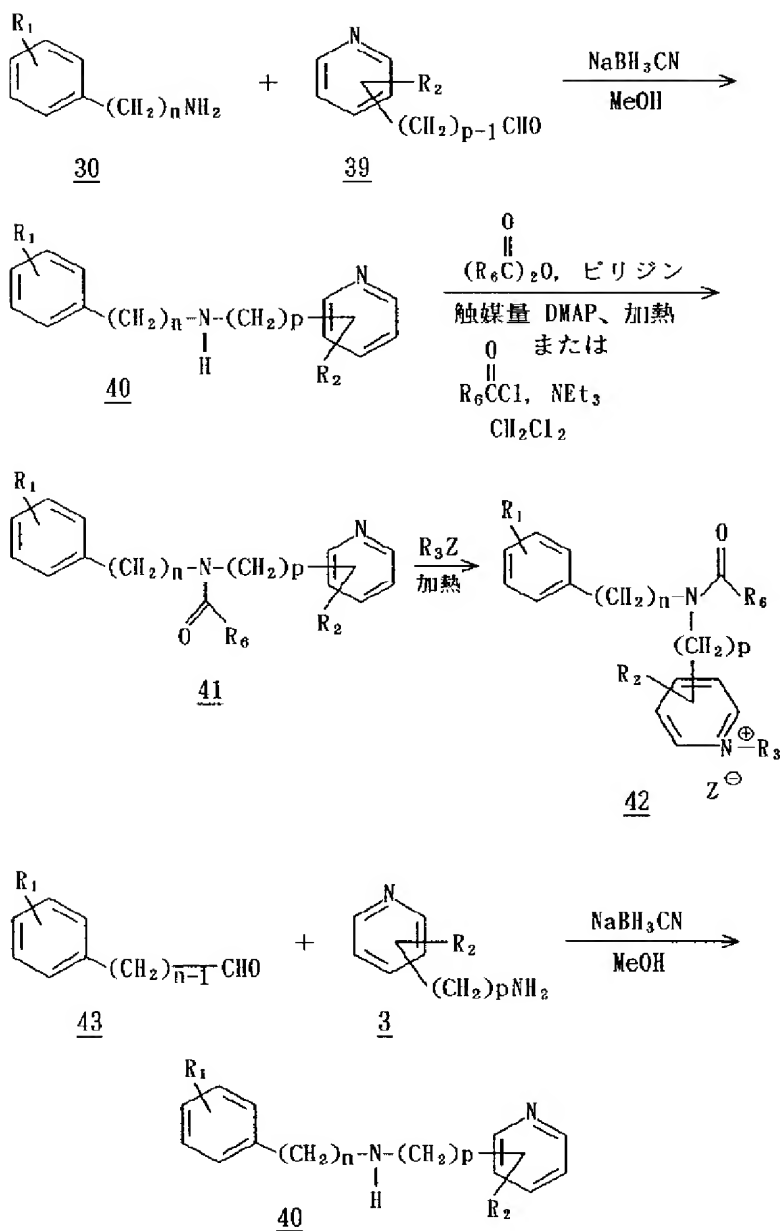
整数 $n$ は1または2に等しく； $p$ は0、1、2または3に等しい。アミン40を製造する際に必要とされる置換されたアルデヒド43は関連特許である1990年5月4日付け、米国特許出願第519,525号に記載のとおりにエステル24に対して記述される方法により製造し得る。還元剤例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウム（ $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ）の存在下にて不活性溶媒例えばメタノール中でアルデヒドを用いるアミン3（上記のフローシートAに記載）の還元的アミノ化によりアミン40が与えられる。

【0048】アルデヒド及びアミンの還元的アミノ化に対する参考文献はレイン（Lane）、C.F., *Synthesis*, 1975, 135；ボーク（Borch）、R.F.；ベルンスタイン（Bernstein）、M.D.；及びブルスト（Durst）、H.D. *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, 93, 2897；ボーク（Borch）、R.F.；及びハシド（Hassid）、A.I. *J. Org. Chem.*, 1972, 37, 1673である。

【0049】

【化32】

## フローシートL



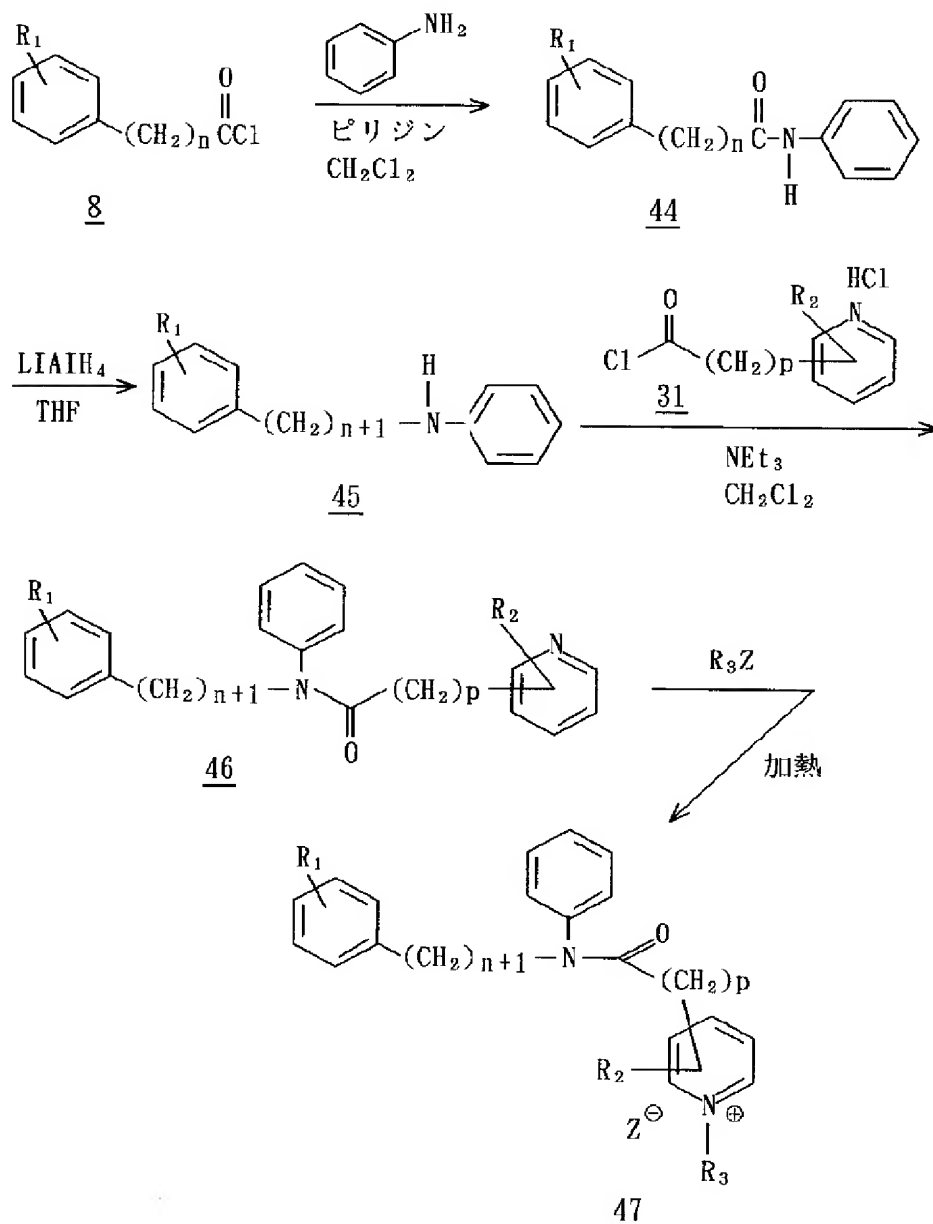
【0050】式46及び47により含まれる本発明の化合物の製造は下のフローシートMに記載され、その際にR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、Z<sup>-</sup>、n及びpは上記のものである。本発明の化合物を製造する際に必要とされる置換された酸塩化物は上記のように製造し得る（フローシートC）。塩基例えばピリジンの存在下での不活性溶媒例えば塩化メチレン（CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>）中の酸塩化物8とアニリンとの反応によりアミド44が与えられる。アミド44は不活性溶媒例えばテトラヒドロフランの存在下での還元剤例えば水素化リチウムアルミニウム（LiAlH<sub>4</sub>）を用

いる還元によりアミン45に転化し得る。アミン45を塩基例えばトリエチルアミン（NEt<sub>3</sub>）の存在下にて不活性溶媒例えば塩化メチレン中で酸塩化物（上のフローシートIに記載）と反応させてアミド46を与え得る。アミド46をアルキル化剤例えばハロゲン化アルキルと共に加熱して式47で表わされる本発明の化合物を生成させ得る。

【0051】

【化33】

## フローシートM



【0052】本発明の化合物を次の試験に記載のように薬理学的活性に対して試験した。

【0053】試験管内血小板活性化因子拮抗作用

PAF（血小板活性化因子）誘導された血小板凝集の阻害を測定することにより試験化合物を試験管内でPAF受容体拮抗質として評価する。血小板凝集はA. ウィスナー（Wissner）ら、J. Med. Chem., 27, 1174, 1984に記載される方法の改良法により測定する。

【0054】血液約120～240mlを3.2%クエン酸ナトリウム抗凝集剤を用い（クエン酸塩1部/血液10部）、摩砕をしていない牡のニュージーランドホワ

イトラビット〔ウェアーズ・サミット・ビュー・ファーム（Whaley's Summit View Farms）、ベルベデア（Belvedere）、NJ〕からの心臓穿刺により捕集する。血液を温和に混合し、そして直ちに室温で10～15分間800rpmで遠心分離し、血小板に富んだ血漿（PRP）を回収する。血小板に乏しい血漿（PPP）をPRPを室温で10分間2800rpmで遠心分離することにより調製する。Isoton希釈剤中でのPRPの希釈（1:3000）を行い、そして血小板数を血小板標準〔インターサイエンス・プレートレット・コントロール（Interscience Platelet Control）、ポートラン

ド、OR〕を用いて標準化したコールター・トロンボカウンター (Coulter Thrombocounter) 上で測定する。PRP血小板数はPPPの添加により約400,000～500,000血小板/11に調整する。

【0055】L-PAF (血小板活性化因子) は Calbiochem から得られる。1-2E-3Mの貯蔵溶液を水中10%エタノールまたは100%メタノール中で調製し、そして一連の希釈操作を食塩水を用いて行う。試験化合物の1-2E-3M貯蔵溶液を100%メタノール中で調製し、続いてPBS中で希釈する。生物学的スクリーンにおける試験の前に試料を超音波処理することにより液体媒質中での化合物の溶解を助ける。すべての溶液をプラスチック製チューブ中で調製し、氷上で貯蔵し、そして熱及び光から保護する。溶液を新たに調製するか、または-20℃で凍結し、そして48時間以内に使用する。

【0056】培養混合物はPRP 400 11、食塩水希釈液または試験化合物50 11及びPAFアゴニスト (agonist) 50 11からなっていた。更に詳細には、PRP 400 11をクベット中にて37℃で1～2分間安定なベースラインを達成させるために凝集計中で安定化させ、次に食塩水または試験化合物を加え、そして投与濃度のPAFの添加前に5分間培養する。最大下の濃度をこの実験におけるPAFに対する投与応答曲線から求める。一般に、投与濃度は5E-8または1E-7Mである。凝集を5分間監視する。試験化合物また

は希釈液を含む試料を比較のために同時に実験する。試験化合物を最初に1E-5Mのスクリーニング濃度で評価する。次に1E-5Mで $\geq 50\%$ の程度の凝集の阻害を生じるものを1E-8M～5E-5Mの範囲の数種の最終濃度で再評価し、そしてIC50値を投与応答曲線から求める。

【0057】記録装置は2チャンネルの10MVフルスケール偏向オムニスクライブ (Omniscribe) チャート記録計 (Houston Instruments) に接続される2チャンネルのクロノログ (Chronolog) 凝集計からなる。チャート記録計はラビットPRPよりやや大きい密度を有するBio-Radラテックスビーズ (S-X 12 400メッシュ) の懸濁液を用いて毎日校正する。0%光透過マークを設定するためにビーズ懸濁液を用い、そして100%光透過マークを設定するために透明水を用いる。これらの限界はフルスケール偏向を定義する。微小凝集はコンピュータファイル中で貯蔵されるx、y座標データを用いるデジタル化法〔C. コーラー (Kohler) 及びB. ゾルタン (Zoltan)、J. Pharm. Methods., 12, 113, 1984〕により分析される。適当なプログラムは興味するパラメータ例えば凝集の度合を計算する。

【0058】本発明の代表的な化合物に対する試験の結果を表Iに示す。

【0059】

【表1】

表 I

試験管内 PAF 拮抗作用：

ラビット 富血小板血漿中の PAF 誘導血小板凝集の阻害

化 合 物	投与量(M) <sup>a</sup>	% INH <sup>b</sup>	IC <sub>50</sub> (M) <sup>c</sup>	PAF 投与濃度(M)
ヨウ化1-エチル-2-[[[4-(テトラデシルオキシ)ペンゾイル]アミノ]メチル]ピリジニウム	1.00E-05	0		5.00E-08
	1.00E-05	6		5.00E-08
ヨウ化1-メチル-2-[[[4-(テトラデシルオキシ)ペンゾイル]アミノ]メチル]ピリジニウム	1.00E-05	21		5.00E-08
	1.00E-05	5		5.00E-08
ヨウ化2-[[アセチル[4-(テトラデシルオキシ)ペンゾイル]アミノ]メチル]ピリジニウム	1.00E-05	0		5.00E-08
	1.00E-05	97	7.00E-07	5.00E-08
	1.00E-05	90	9.60E-07	5.00E-08
	1.00E-05	0		5.00E-08
	1.00E-05	36		1.00E-07
	1.00E-05	96	1.30E-06	5.00E-08
	1.00E-05	0		1.00E-07
	1.00E-05	93	8.60E-07	5.00E-08
ヨウ化1-エチル-2-[[[4-(ヘキサデシルオキシ)フェノキシ]アセチル]アミノ]メチル]ピリジニウム	1.00E-05	52		5.00E-08
	1.00E-05	58	7.20E-06	5.00E-08
	1.00E-05	74	5.60E-06	5.00E-08

【表2】

表 I (続)

試験管内 PAF 拮抗作用：

ラビット富血小板血漿中の PAF 誘導血小板凝集の阻害

化 合 物	投与量(M) <sup>a</sup>	% INH <sup>b</sup>	IC <sub>50</sub> (M) <sup>c</sup>	PAF 投与濃度(M)
ヨウ化1-エチル-2-[2-[4-(ヘキサデシルオキシ)フェノキシ]アセチル]アミノ]エチル]ピリジニウム	1.00E-05	0		5.00E-08
	1.00E-05	75	2.70E-06	5.00E-08
	1.00E-05	90	3.20E-06	5.00E-08
	1.00E-05	63	4.64E-06	1.00E-07
ヨウ化2-[アセチル[4-(テトラデシルオキシ)フェニル]メチル]アミノ]メチル]-1-エチルピリジニウム	1.00E-05	95	7.10E-07	5.00E-08
	1.00E-05	5		1.00E-07
	1.00E-05	47	1.30E-05	1.00E-07
	1.00E-05	43	1.60E-05	5.00E-08
	1.00E-05	28		5.00E-08
	1.00E-05	5		5.00E-08
ヨウ化2-[アセチル[4-(ヘキサデシルオキシ)フェノキシ]アセチル]アミノ]メチル]-1-メチルピリジニウム	1.00E-05	0		5.00E-08
	5.00E-04	70	2.80E-04	5.00E-08
ヨウ化1-メチル-2-[2-[4-(テトラデシルオキシ)ベンゾイル]アミノ]エチル]ピリジニウム	1.00E-05	0		5.00E-08
	1.00E-04	97	1.40E-05	1.00E-08

【表3】



表 I (続)

試験管内 PAF 拮抗作用：

ラビット富血小板血漿中の PAF 誘導血小板凝集の阻害

化 合 物	投与量(M) <sup>a</sup>	% INH <sup>b</sup>	IC <sub>50</sub> (M) <sup>c</sup>	PAF 投与濃度(M)
ヨウ化1-メチル-2-[[[4-(テトラデシルオキシ)フェニル]アセチル]アミノ]エチル]ピリジニウム	1.00E-05 1.00E-04	0 97	1.50E-05	5.00E-08 5.00E-08
ヨウ化2-[[[2-メトキシベンゾイル] [4-(テトラデシルオキシ)ベンゾイル]アミノ]メチル]-1-メチルピリジニウム	1.00E-05 1.00E-05 1.00E-05 5.00E-05	0 0 96 0	1.50E-06	5.00E-08 5.00E-08 5.00E-08 5.00E-08
ヨウ化3-[[[アセチル] [4-(テトラデシルオキシ)フェニル]メチル]アミノ]メチル-1-メチルピリジニウム	1.00E-05 1.00E-04 5.00E-04	0 89 88	1.40E-05 5.60E-03	5.00E-08 1.00E-08 5.00E-08
ヨウ化2-[[[アセチル] [3-(テトラデシルオキシ)フェニル]メチル]アミノ]メチル-1-メチルピリジニウム	1.00E-05	49	1.70E-05	5.00E-08
ヨウ化2-[[[アセチル] [2-(テトラデシルオキシ)フェニル]メチル]アミノ]メチル-1-メチルピリジニウム	1.00E-05 1.00E-04	0 92	4.30E-05	5.00E-08 5.00E-08

【表4】

表 1 (続)

試験管内 PAF 拮抗作用：

ラビット 富血小板血漿中の PAF 誘導血小板凝集の阻害

化 合 物	投与量(M) <sup>a</sup>	% INH <sup>b</sup>	IC <sub>50</sub> (M) <sup>c</sup>	PAF 投与濃度(M)
ヨウ化3- [[アセチル [4-(テトラデシルオキシ)ベンゾイル] アミノ] メチル-1-メチルピリジニウム	1.00E-05	62	6.80E-06	5.00E-08
ヨウ化4- [[アセチル [[4-(テトラデシルオキシ)フェニル] メチル] アミノ] メチル-1-メチルピリジニウム	1.00E-05	65	1.00E-06	5.00E-08
ヨウ化2- [[アセチル [3-(1,1-ジメチルエチル)-4-(テトラデシルオキシ)ベンゾイル] アミノ] メチル]-1-メチルピリジニウム	1.00E-05 1.00E-05 1.00E-05	87 95 93	2.15E-08 1.41E-08 3.60E-08	5.00E-08 1.00E-07 1.00E-07
ヨウ化2- [[アセチル [3-メトキシ-4-(テトラデシルオキシ)ベンゾイル] アミノ] メチル]-1-メチルピリジニウム	1.00E-05 1.00E-05 1.00E-05 1.00E-05	88 92 96 82	6.36E-08 4.43E-06 3.40E-07 2.30E-06	5.00E-08 1.00E-07 1.00E-07 1.00E-07
ヨウ化2- [[アセチル [4-メトキシ-3-(テトラデシルオキシ)ベンゾイル] アミノ] メチル]-1-メチルピリジニウム	1.00E-05	34	1.60E-04	5.00E-08

【表5】

表 1 (続)

試験管内 PAF 拮抗作用：

ラビット富血小板血漿中の PAF 誘導血小板凝集の阻害

化 合 物	投与量(M) <sup>a</sup>	% INP <sup>b</sup>	IC <sub>50</sub> (M) <sup>c</sup>	PAF 投与濃度(M)
ヨウ化1-メチル-2-[[[4-メチルフェニル]スルホニル][[3-(テトラデシルオキシ)フェニル]メチル]アミノ]ピリジニウム	1.00E-05	10		5.00E-08
ヨウ化2-[[アセチル[[[4-(テトラデシルオキシ)フェニル]メトキシ]カルボニル]アミノ]メチル]-1-メチルピリジニウム	1.00E-05 1.00E-05	0 6		5.00E-08 5.00E-08
ヨウ化3-[[アセチル[4-(テトラデシルオキシ)フェニル]アミノ]メチル]-1-メチルピリジニウム	1.00E-05 1.00E-04 1.00E-04	0 0 49		1.00E-07 5.00E-08 5.00E-08
N-アセチル-3-(1,1-ジメチルエチル)-N-(2-ピリジニルメチル)-4-(テトラデシルオキシ)ペンザジアミドN'-オキシド	1.00E-05	20		5.00E-08

【表6】

表 I (続)

試験管内 P A F 拮抗作用：

ラビット 富血小板血漿中の P A F 誘導血小板凝集の阻害

化 合 物	投与量(M) <sup>a</sup>	% INH <sup>b</sup>	IC <sub>50</sub> (M) <sup>c</sup>	PAF 投与濃度(M)
臭化 2- [[アセチル [4-(チトラデシルオキシ) ベンゾイル] アミノ] メチル] -1-(フェニルメチル) ピリジニウム	1.00E-05 1.00E-04	0 33	3.00E-04	5.00E-08 5.00E-08
ヨウ化 1-メチル-3- [[ [4-(チトラデシルオキシ) フェニル] メチル] アミノ] カルボニル] ピリジニウム	1.00E-05 1.00E-04	0 38	1.20E-04	5.00E-08 5.00E-08
ヨウ化 1-メチル-4- [[ [4-(チトラデシルオキシ) フェニル] メチル] アミノ] カルボニル] ピリジニウム	1.00E-05 1.00E-04	0 76	6.00E-05	5.00E-08 5.00E-08
ヨウ化 1-メチル-2- [[ (メチルスルホニル) [4-(チトラデシルオキシ) フェニル] メチル] アミノ] メチル] ピリジニウム	1.00E-05 1.00E-05	15 0		5.00E-08 5.00E-08
トリフルオロメタンスルホン酸の 1-メチル-2- [[ (メチルスルホニル) [4-(チトラデシルオキシ) ベンゾイル] アミノ] メチル] ピリジニウム塩 (1:1)	1.00E-05	23		5.00E-08

【表 7】

表 1 (続)

試験管内 PAF 拮抗作用：

ラビット富血小板血漿中の PAF 誘導血小板凝集の阻害

化 合 物	投与量(M) <sup>a</sup>	% INH <sup>b</sup>	IC <sub>50</sub> (M) <sup>c</sup>	PAF 投与濃度(M)
ヨウ化1-メチル-2-[[[3,4-ビス(テトラデシルオキシ)ベンゾイル]アミノ]メチル]ピリジニウム	1.00E-05 1.00E-04 1.00E-04	0 0 16	  1.30E+00	5.00E-08 5.00E-08 5.00E-08
ヨウ化2-[[アセチル[3,4-ビス(テトラデシルオキシ)ベンゾイル]アミノ]メチル]-1-メチルピリジニウム	1.00E-05	11		5.00E-08
ヨウ化2-[[アセチル[3,4-ビス(ヘプタシルオキシ)ベンゾイル]アミノ]メチル]-1-メチルピリジニウム	1.00E-05	87	3.68E-06	5.00E-08
ヨウ化1-メチル-3-[[フェニル[[4-(テトラデシルオキシ)フェニル]メチル]アミノ]カルボニル]ピリジニウム	1.00E-05	15		5.00E-08
ヨウ化3-[[フェニル[[4-(テトラデシルオキシ)フェニル]メチル]アミノ]カルボニル]-1-プロピルピリジニウム	1.00E-05	12		5.00E-08

表 I (続)

試験管内 PAF 拮抗作用:

ラビット 富血小板血漿中の PAF 誘導血小板凝集の阻害

化 合 物	投与量(M) <sup>a</sup>	% INH <sup>b</sup>	IC <sub>50</sub> (M) <sup>c</sup>	PAF 投与濃度(M)
ヨウ化2-[[アセチル[3-メトキシ-4-(テトラデシルオキシ)ベンゾイル]アミノ]メチル]-1-エチルピリジニウム	1.00E-05	95	7.03E-08	5.00E-08
	1.00E-05	95	2.40E-07	5.00E-08
ヨウ化2-[[アセチル[4-(デシルオキシ)-3-(1,1-ジメチルエチル)ベンゾイル]アミノ]メチル]-1-メチルピリジニウム	1.00E-05	16		5.00E-08
ヨウ化3-[[アセチル[3-(1,1-ジメチルエチル)-4-(テトラデシルオキシ)ベンゾイル]アミノ]メチル]-1-メチルピリジニウム	1.00E-05	46	2.00E-05	5.00E-08
ヨウ化4-[[アセチル[3-(1,1-ジメチルエチル)-4-(テトラデシルオキシ)ベンゾイル]アミノ]メチル]-1-メチルピリジニウム	1.00E-05	93	1.05E-06	5.00E-08

<sup>a</sup> = 指定された%阻害を与える化合物の投与量。<sup>b</sup> = PAF 誘導された血小板凝集の%阻害。<sup>c</sup> = 指定された PAF 投与濃度で与えられる PAF により誘導される血小板凝集の50%を阻害する化合物のモル濃度。

【0067】マウスにおける PAF 誘導された致死率  
マウスに対する PAF を与える I. V. により直ちに高血圧性ショックが生じ、続いて1時間またはそれ以下で死亡する。化合物は PAF 投与1/2時間前に腹腔内に与える。2時間後に生きている動物を数え、そして試験

化合物の活性を PAF 投与で生存するいずれかの対照(食塩水処理)動物に対して補正した%生存率として表わした。この測定の結果を表 I I に示す。

【0068】

【表9】

表 I I

PAF の致死投与量<sup>a</sup>からマウスを保護する際の化合物含有 IP の効果

化 合 物	投与量(IP) mg/kg	% 生存率
ヨウ化2-[[アセチル[4-(テトラデシルオキシ)ベンゾイル]メチル]-1-メチルピリジニウム	0.5	27

ヨウ化2-〔〔アセチル〔〔4-(テトラデシルオキシ)フェニル〕メチル〕アミノ〕メチル〕-1-エチルピリジニウム	40
ヨウ化3-〔〔アセチル〔〔4-(テトラデシルオキシ)フェニル〕メチル〕アミノ〕メチル〕-1-メチルピリジニウム	38
ヨウ化2-〔〔アセチル〔〔2-(テトラデシルオキシ)フェニル〕メチル〕アミノ〕メチル〕-1-メチルピリジニウム	23
ヨウ化2-〔〔アセチル〔3-(1,1-ジメチルエチル)-4-(テトラデシルオキシ)ベンゾイル〕アミノ〕メチル〕-1-メチルピリジニウム	60
ヨウ化2-〔〔アセチル〔3-メトキシ-4-(テトラデシルオキシ)ベンゾイル〕アミノ〕メチル〕-1-メチルピリジニウム	43
ヨウ化2-〔〔アセチル〔4-メトキシ-3-(テトラデシルオキシ)ベンゾイル〕アミノ〕メチル〕-1-メチルピリジニウム	21
ヨウ化2-〔〔アセチル〔〔〔4-(テトラデシルオキシ)フェニル〕メトキシ〕カルボニル〕アミノ〕メチル〕-1-メチルピリジニウム	40
ヨウ化3-〔〔アセチル〔4-(テトラデシルオキシ)フェニル〕アミノ〕メチル〕-1-メチルピリジニウム	7
臭化2-〔〔アセチル〔4-(テトラデシルオキシ)ベンゾイル〕アミノ〕メチル〕-1-(フェニルメチル)ピリジニウム	0
ヨウ化1-メチル-2-〔〔〔メチルスルホニル〕〔〔4-(テトラデシルオキシ)フェニル〕メチル〕アミノ〕メチル〕ピリジニウム	55
トリフルオロメタンスルホン酸の1-メチル-2-〔〔〔メチルスルホニル〕〔4-(テトラデシルオキシ)ベンゾイル〕アミノ〕メチル〕ピリジニウム塩(1:1)	88
ヨウ化1-メチル-2-〔〔〔3,4-ビス(テトラデシルオキシ)ベンゾイル〕アミノ〕メチル〕ピリジニウム	0
ヨウ化2-〔〔アセチル〔3,4-ビス(テトラデシルオキシ)ベンゾイル〕アミノ〕メチル〕-1-メチルピリジニウム	36
ヨウ化2-〔〔アセチル〔3,4-ビス(ヘプチルオキシ)ベンゾイル〕アミノ〕メチル〕-1-メチルピリジニウム	45
ヨウ化1-メチル-3-〔〔フェニル〔〔4-(テトラデシルオキシ)フェニル〕メチル〕アミノ〕カルボニル〕ピリジニウム	69
ヨウ化3-〔〔フェニル〔〔4-(テトラデシルオキシ)フェニル〕メチル〕アミノ〕カルボニル〕-1-プロピルピリジニウム	64
ヨウ化2-〔〔アセチル〔3-メトキシ-4-(テト	29

ラデシルオキシ)ベンゾイル]アミノ]メチル]-1  
-エチルピリジニウム  
対照(食塩水)

10

<sup>a</sup>=PAFの致死投与量は100~150 mg/kgである。

#### 【0069】マウスにおける内毒素誘導ショック及び致死率

内毒素投与により血管透過性変化、高血圧、好中球減少症、多臓器破壊及び死亡を特徴とするショック状態が生じる。内毒素注入後に放出される主要な中介体はTNF(腫瘍壊死因子)、PAF(血小板活性化因子)及びIL-1(インターロイキンI)である。PAF投与により内毒素誘導ショック及び死の徴候及び症候が生じ、そしてまた内毒素はPAFの放出を誘導する。従って、内毒素の効果はPAF拮抗質でブロックすべきである。

【0070】牝のバルブ(Balb)/cマウス(約20g)をチャールス・リバー・ラボラトリーズ(Charles River Laboratories)から得、そして3週間の馴化期間後に用いた。内毒素のip注入前及び後の異なった時間で(通常LPS内毒素前2時間、及び3~4時間後)動物に食塩水または水に溶解した(ip)試験化合物(超音波処理及び加熱された)を与える。これらの研究にSigma製大腸菌内毒素、0111:B4、フェノール抽出物、カタログ#L2630を用いた。

【0071】急性致死試験に対し、内毒素投与量を投与量-応答滴定から求め、そして24時間以内にマウスの80~90%の致死率(LD<sub>80</sub>~LD<sub>90</sub>)になるように投与量を調整する。このLD値は約50mg/kg i.p.である。各々の群(対照または試験化合物で処理)における生存数を24時間後に記録し、そして処理された群(試験化合物及び内毒素を受けたもの)を未処理、対照群(内毒素のみを受けたもの)または食塩水対照(食塩水及び内毒素を受けたもの)と比較する。

(表III)

【0072】

【表10】

表 III  
高投与量急性マウス内毒素症における化合物含有IPの効果

化 合 物	投与量 mg/kg	薬物処理対照15件 の内の生存数	
ヨウ化2-[[アセチル[4-(テトラ デシルオキシ)ベンゾイル]アミノ]メ チル]-1-メチルピリジニウム	20	14	8
	10	8	5
	10	8	3
	40	11	3
	40	11	6
	20	14	2
	40	3	4
ヨウ化2-[[アセチル[3-(1,1 -ジメチルエチル)-4-(テトラデシ ルオキシ)ベンゾイル]アミノ]メチル]- 1-メチルピリジニウム	40	1	1
	20	5	2
	40	0	6
	20	11	4
	20	9	1
	20	3	5
	20	3	5
ヨウ化2-[[アセチル[3-メトキシ -4-(テトラデシルオキシ)ベンゾイ ル]アミノ]メチル]-1-メチルピリ	40	7	1
	20	9	2
	20	9	2
ジニウム	20	4	1
	40	8	4
	40	10	6
	20	9	4
ヨウ化2-[[アセチル[[4-(テ トラデシルオキシ)フェニル]メトキシ]	20	2	2
	20	7	4



カルボニル〕アミノ〕メチル〕-1-メ チルピリジニウム	40	5	3
	20	5	1
	40	11	6
	40	14	4
	20	1	5
	40	8	0
トリフルオロメタンスルホン酸の1-メ チル-2-〔〔メチルスルホニル〕〔 4-(テトラデシルオキシ)ベンゾイル〕 アミノ〕メチル〕ピリジニウム塩(1:1)	20	2	1
	40	9	3
	40	3	0
	20	4	3
	20	5	1
	20	6	0
	40	7	4
	40	11	1
	40	10	2
	40	10	4
ヨウ化3-〔〔フェニル〕〔4-(テト ラデシルオキシ)フェニル〕メチル〕ア ミノ〕カルボニル〕-1-プロピルピリ ジニウム	20	7	1
	20	9	0
	40	9	2
	40	11	1
	40	9	4
ヨウ化2-〔〔アセチル〕〔4-(デシル オキシ)-3-(1,1-ジメチルエチ ル)ベンゾイル〕アミノ〕メチル〕-1 -メチルピリジニウム	40	0	3
	20	0	2
ル)ベンゾイル〕アミノ〕メチル〕-1 -メチルピリジニウム	20	0	2
	40	0	3

LPS内毒素投与量=50mg/kg I.P

上記の用途に加え、本発明の化合物の多くは本発明の他の化合物の製造に有用である。

【0073】本発明の活性化合物は例えば不活性希釈剤または同化可能な食用担体と共に経口投与され得るか、硬質または軟質シェルカプセル中に含有され得るか、錠剤中に圧縮され得るか、或いは直接食物と配合し得る。経口治療投与に対し、これらの活性化合物は賦形剤と配合し、そして錠剤、カプセル、エリキシル、懸濁剤、シロップなどの形態で使用し得る。かかる組成物及び調製物を少なくとも0.1%の活性化合物を含有すべきである。勿論、これらの組成物中の化合物の%は変えることができ、そして好ましくは単位の約2〜約60重量%間であり得る。かかる治療的に有用な組成物中の活性化合物の量は適当な投与量が得られるものである。本発明による好適な組成物は経口投与単位が約1乃至250mg間の活性化合物を含むように調製される。

【0074】また錠剤、カプセル剤などは結合剤例えばトラガカントゴム、アラビアゴム、トウモロコシでん粉またはゼラチン；賦形剤例えばリン酸二カルシウム；崩解剤例えばトウモロコシでん粉、ジャガイモでん粉、アルギニン酸；潤滑剤例えばステアリン酸マグネシウム；及び甘味剤例えばショ糖、ラクトースまたはサッカリン

を含有し得る。投与単位形態がカプセル剤である場合、このものは上記のタイプの物質に加え、液体担体例えば脂肪油を含有し得る。

【0075】被覆物としてか、または投与単位の物理的形狀を改質化するために、種々の他の物質が存在し得る。例えば、錠剤はシェラック、砂糖またはその両方で被覆し得る。シロップまたはエリキシルは活性成分に加え、甘味剤としてショ糖、保存剤としてメチル及びプロピルパラベン、染料及び芳香剤例えばチェリーまたはオレンジ芳香剤を含有し得る。

【0076】またこれらの活性化合物は非経腸的に投与し得る。これらの活性化合物の溶液または懸濁液は界面活性剤例えばヒドロキシプロピルセルロースと適当に混合した水中で製造し得る。また分散剤はグリセリン、液体ポリエチレングリコール及びその油中の混合物中で製造し得る。通常の貯蔵及び使用の条件下で、これらの調製物は微生物の生長を防止するための保存剤を含む。

【0077】注射用に適する製薬学的形態は滅菌注射液または分散液の即時調製物に対する滅菌水溶液または分散液及び滅菌粉末を含む。すべての場合に、形態は滅菌され、そして容易に注入できる程度の液状でなければならない。このものは製造及び貯蔵の条件下で安定であ

り、そして微生物例えばバクテリア及び菌・カビ (fungi) の汚染作用に対して保存しなければならない。担体は溶媒または例えば水、エタノール、ポリオール (例えばグリセリン、プロピレングリコール及び液体ポリエチレングリコール)、その適当な混合物及び植物油を含む分散媒質であり得る。

【0078】また本発明の化合物はエアロゾルの状態で直接空気を通して投与し得る。

【0079】本発明を更に次の実施例により記述する。

【0080】

【実施例】

#### 実施例1

4-(テトラデシルオキシ)安息香酸メチルエステル  
メチルー4-ヒドロキシベンゾエート150g、2-ブタノン1.5L、炭酸カリウム272.5g及び1-ブロモテトラデカン293mlの混合物を還流下で66時間加熱した。反応を室温に冷却し、汙過し、汙液を真空中で濃縮し、そして残渣を塩化メチレン/ヘキサンから再結晶し、所望の生成物258.8gを生成させた。融点56~58℃。

【0081】実施例2

4-(テトラデシルオキシ)安息香酸

実施例1からの生成物20gに水酸化カリウム9.66g、メタノール160ml、水10ml及びエタノール70mlを加えた。反応混合物を6.5時間還流し、その間に追加のメタノール100ml及び水100mlを加えた。冷却した反応混合物に塩化メチレン1L及び反応pHを酸性にするに十分濃縮された塩酸を加えた。白色の結晶を捕集し、そして真空中にて五酸化リン上で乾燥し、所望の生成物19.0gを生成させた。融点94~96℃。

【0082】実施例3

塩化4-(テトラデシルオキシ)ベンゾイル

実施例2からの生成物15gの室温懸濁液に塩化メチレン160ml、ジメチルホルムアミド5滴及び塩化オキサリル5.87mlを加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌し、真空中で濃縮し、ジエチルエーテル300ml中に溶解し、ケイソウ土を通して汉過し、そして汉液を真空中で濃縮し、所望の生成物15.5gを生成させた。

【0083】

計算値 C:71.46; H:9.42; Cl:10.04

実測値 C:71.53; H:9.55; Cl:10.10

#### 実施例4

N-(2-ピリジニルメチル)-4-(テトラデシルオキシ)ベンズアミド

2-(アミノメチル)-ピリジン0.674gの0℃溶液に塩化メチレン20ml及びピリジン1.83mlを加え、塩化メチレン25ml中に溶解した実施例3からの生成物2.0gを20分間にわたって滴下した。反応

体を0℃で2時間攪拌し、続いて室温で17時間攪拌した。反応混合物をクロロホルム及び飽和炭酸水素ナトリウム間で分配し、水及び飽和塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥し、そして真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:75%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、所望の生成物1.51gを生成させた。融点91~93℃。

【0084】表題の化合物の代りの製造方法を下に記載する〔ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (Journal of Organic Chemistry)、1963、28、2915〕。

【0085】実施例1からの生成物5.0g、2-(アミノメチル)ピリジン1.63ml、ナトリウムメチラート0.853g及びベンゼン35mlを還流温度で24時間加熱した。生じたメタノール及び水を除去するためにディーン・スターク (Dean-Stark) トラップを用いた。冷却した溶液をクロロホルムで希釈し、水及び飽和塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥し、そして真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:60%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、所望の生成物1.60gを生成させた。

【0086】実施例5

N-アセチル-N-(2-ピリジニルメチル)-4-(テトラデシルオキシ)ベンズアミド

実施例4からの生成物2.0g、無水酢酸8.9ml、4-ジメチルアミノピリジン0.0863g及びピリジン30mlの混合物を還流温度で23時間加熱し、冷却し、水150ml中に注ぎ、そして塩化メチレンで抽出した。有機相を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥し、そして真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:15~20%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、淡黄色の結晶として所望の生成物1.4gを生成させた。

【0087】融点68~70℃

EI-MS: m/z 466 (M<sup>+</sup>)。

【0088】表題の化合物の代りの製造方法を下に記載する。

【0089】乾燥テトラヒドロフラン40ml中の洗浄された50%水素化ナトリウム2.17gの室温混合物にカニューレを介して乾燥テトラヒドロフラン60ml中の実施例12からの生成物6.79gを加えた。混合物を室温で30分間攪拌し、続いて45℃で30分間加熱した。反応体を室温に冷却し、そして乾燥テトラヒドロフラン60ml中の実施例3からの生成物15.2gをカニューレを介して加えた。反応体を室温で30分間攪拌し、45℃で2時間加熱し、そして室温で16時間攪拌した。反応体を塩化ナトリウムの50%溶液中に注ぎ、そして塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン抽出液を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥し、そして真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリ

カゲル：25%酢酸エチル／ヘキサン）により精製し、所望の生成物10.30gを生成させた。

【0090】実施例6

2-メトキシ-N-(2-ピリジニルメチル)-N-[4-(テトラデシルオキシ)ベンゾイル]ベンズアミド

乾燥テトラヒドロフラン15ml中の実施例4からの生成物1gの溶液に水素化ナトリウム0.0622gを一部ずつ加えた。混合物を還流温度で2時間加熱し、室温に冷却し、そして塩化o-アニソイル0.442gを加えた。次に反応体を還流下で1.5時間加熱し、室温に冷却し、水中に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥し、そして真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：35%酢酸エチル／ヘキサン）により精製し、所望の生成物1.27gを生成させた。

【0091】EI-MS：m/z 558 (M<sup>+</sup>)。

【0092】実施例7

ヨウ化2-[[(2-メトキシベンゾイル)[4-(テトラデシルオキシ)ベンゾイル]アミノ]メチル]-1-メチルピリジニウム

実施例6からの生成物0.770g及びヨウ化メチル4.29mlの混合物を封鎖した管中にて105℃で15時間加熱した。冷却した反応体を真空中で濃縮し、静置した際に固化する濃黄色の油として所望の生成物0.960gを生成させた。

【0093】融点82～83℃

MS (FAB)：573 (M<sup>+</sup>-I)。

【0094】実施例8

ヨウ化2-[[(アセチル[4-(テトラデシルオキシ)ベンゾイル]アミノ]メチル]-1-メチルピリジニウム

実施例5からの生成物0.808g及びヨウ化メチル5.39mlの混合物を封鎖した着色管中にて115℃で23時間加熱した。冷却した反応混合物を真空中で濃縮し、そして残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：20%メタノール／クロロホルム）により精製し、クリーム色の結晶として所望の生成物0.63gを生成させた。

【0095】融点84～88℃

MS (FAB)：481 (M<sup>+</sup>-I)。

【0096】実施例9

臭化2-[[(アセチル[4-(テトラデシルオキシ)ベンジル]アミノ]メチル]-1-(フェニルメチル)ピリジニウム

実施例5からの生成物0.75g、臭化ベンジル0.412g及びアセトニトリル3mlの混合物を室温で17.5時間撹拌し、次に封管中にて100℃で21.25時間加熱した。冷却した反応混合物を真空中で濃縮し、そして残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：1

0%メタノール／クロロホルム）により精製し、所望の生成物0.515gを生成させた。

【0097】MS (FAB)：557 (M<sup>+</sup>-Br)

実施例10

ヨウ化1-エチル-2-[[(4-(テトラデシルオキシ)ベンゾイル]アミノ]メチル]ピリジニウム

実施例4からの生成物1.0g及びヨウ化エチル9.42mlの混合物を着色した封管中にて140℃で20時間加熱した。冷却した反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：10%メタノール／クロロホルム）により精製し、そして5%クロロホルム／メタノールから再結晶し、所望の生成物0.96gを生成させた。

【0098】融点129～130℃

MS (FAB)：453 (M<sup>+</sup>-I)。

【0099】実施例11

ヨウ化1-メチル-2-[[(4-(テトラデシルオキシ)ベンゾイル]アミノ]メチル]ピリジニウム

実施例4からの生成物1.0g及びヨウ化メチル7.33mlの混合物を着色した封管中にて100～120℃で22時間加熱した。冷却した反応混合物を真空中で濃縮し、そしてメタノールから2回再結晶し、淡黄色の微小針状物として所望の生成物1.15gを生成させた。

【0100】融点108～110℃

MS (FAB)：439 (M<sup>+</sup>-I)。

【0101】実施例12

N-2-ピリジルメチルアセトアミド

2-(アミノメチル)ピリジン5.0g、無水酢酸5.02ml、4-ジメチルアミノピリジン0.847g及びピリジン35mlを還流温度で23.5時間加熱した。冷却した溶液を水中に注ぎ、そして塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥し、そして真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：5%メタノール／酢酸エチル）により精製し、淡黄色油として所望の生成物3.3gを生成させた。

【0102】EI-MS：m/z 150 (M<sup>+</sup>)。

【0103】実施例13

N-[2-(2-ピリジニル)エチル]アセトアミド

表題の化合物を実施例12の方法により2-(2-アミノエチル)ピリジン25g、無水酢酸22.2ml、4-ジメチルアミノピリジン2.57g及びピリジン100mlを用いて製造した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：20%メタノール／酢酸エチル）により精製し、黄色油として所望の生成物7.5gを生成させた。

【0104】MS：m/z 164 (M<sup>+</sup>)。

【0105】実施例14

N-(3-ピリジニルメチル)アセトアミド

表題の化合物を実施例12の方法により3-(アミノメ

チル)ピリジン50g、無水酢酸50.2ml、4-ジメチルアミノピリジン2.26g及びピリジン150mlを用い、還流下での加熱をせずに製造した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:20%メタノール/酢酸エチル)により精製し、黄色油として所望の生成物31.8gを生成させた。

【0106】EI-MS: m/z 150 (M<sup>+</sup>)。

#### 【0107】実施例15

N-(4-ピリジニルメチル)アセトアミド

表題の化合物を実施例12の方法により4-(アミノメチル)ピリジン25g、無水酢酸25.1ml、4-ジメチルアミノピリジン2.26g、ピリジン80mlを用い、そして室温で68時間攪拌して製造した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:20%メタノール/酢酸エチル)により精製し、橙色の結晶として所望の生成物3.82gを生成させた。

【0108】融点76~78℃

EI-MS: m/z 150 (M<sup>+</sup>)。

#### 【0109】実施例16

4-(テトラデシルオキシ)フェノール

ハイドロキノン40g、炭酸カリウム62.76g、ヨウ化カリウム3.02g及びアセトン700mlの室温混合物に1-ブロモテトラデカン113.5mlを滴下しながら加えた。反応体を還流温度で20時間加熱し、冷却し、濾過し、そして真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:0~10%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、無色結晶として所望の生成物36.5gを生成させた。

【0110】融点81~82℃

#### 実施例17

2-(テトラデシルオキシ)安息香酸メチルエステル

2-ヒドロキシ安息香酸メチル40g、粉末状炭酸カリウム45.4g、アセトン700ml及び1-ブロモテトラデカン78.2gの混合物を還流温度で5日間加熱した。反応体を冷却し、濾過し、そして真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチル中に溶解し、水、飽和炭酸水素ナトリウム、10%水酸化ナトリウム、水及び飽和塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥し、そして真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:0~10%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、所望の生成物46.0gを生成させた。

【0111】融点39~40℃

EI-MS: m/z 348 (M<sup>+</sup>)。

#### 【0112】実施例18

N,N-ジエチル-2-(テトラデシルオキシ)ベンズアミド

N,N-ジエチルサリチルアミド25g、1-ブロモテトラデカン38.5ml、炭酸カリウム22.35g及び2-ブタノン400mlの混合物を還流温度で16時間加熱した。反応体を冷却し、濾過し、そして真空中で濃

縮した。濃厚物をクロロホルムに溶解し、乾燥し、そして真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:0~30%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、無色結晶として所望の生成物42.5gを生成させた。

【0113】融点31~32℃

EI-MS: m/z 390 (M<sup>+</sup>)。

#### 【0114】実施例19

4-(テトラデシルオキシ)ベンジルアルコール

乾燥テトラヒドロフラン80ml中の水素化リチウムアルミニウム3.27gの室温溶液に乾燥テトラヒドロフラン70ml中の実施例1からの生成物10gを滴下しながら加えた。反応体を室温で5 $\frac{1}{2}$ 時間攪拌し、飽和硫酸ナトリウム溶液で反応を止め、濾過し、そして濾液を真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:20%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、無色針状物として所望の生成物9.0gを生成させた。

【0115】融点72~74℃。

【0116】EI-MS: m/z 320 (M<sup>+</sup>)。

#### 【0117】実施例20

1-(ブロモメチル)-4-(テトラデシルオキシ)ベンゼン

実施例19からの生成物2.5g、アセトニトリル10ml及びピリジン0.339gの室温スラリーに三臭化リン2.11gを3分間にわたって滴下しながら加えた。反応体を室温で1時間攪拌し、塩化メチレンで希釈し、そして真空中で濃縮した。残渣を塩化メチレンに溶解し、シリカゲルパッドを通して濾過し、そして真空中で濃縮し、淡黄色の結晶として所望の生成物2.65gを生成させた。

【0118】融点40~41℃

#### 実施例21

2-(テトラデシルオキシ)ベンゼンメタノール

表題の化合物を実施例19の方法により実施例17の生成物20.0g、乾燥テトラヒドロフラン200ml及び水素化リチウムアルミニウム6.53gを用いて製造した。反応体を室温で60時間攪拌した。生成物18.4gが無色結晶として得られた。

【0119】融点33~34℃

EI-MS: m/z 320 (M<sup>+</sup>)。

#### 【0120】実施例22

1-(ブロモメチル)-2-(テトラデシルオキシ)ベンゼン

表題の化合物を実施例20の方法により実施例21からの生成物2.5g、アセトニトリル10ml、三臭化リン2.11g及びピリジン0.339gを用いて製造した。反応体を0℃で10分間冷却し、続いて室温で1時間攪拌した。生成物2.58gがクリーム色の結晶として得られた。

【0121】融点35～36℃

EI-MS: m/z 382/384 (M<sup>+</sup>)。

#### 【0122】実施例23

##### 3-(テトラデシルオキシ)安息香酸

表題の化合物を実施例2の方法により3-(テトラデシルオキシ)安息香酸メチルエステル、水酸化カリウム113.0g、メタノール1L及び水120mlを用いて製造した。固体残渣をメタノール/エタノールから再結晶し、所望の生成物209gを生成させた。

【0123】融点90～91℃

EI-MS: m/z 334 (M<sup>+</sup>)。

#### 【0124】実施例24

##### 3-(テトラデシルオキシ)ベンゼンメタノール

表題の化合物を実施例21の方法により実施例23からの生成物20.0g、乾燥テトラヒドロフラン200ml及び水素化リチウムアルミニウム7.94gを用いて製造した。生成物18.82gが無色結晶として得られた。

【0125】融点49～50℃

EI-MS: m/z 320 (M<sup>+</sup>)。

#### 【0126】実施例25

##### 1-(ブロモメチル)-3-(テトラデシルオキシ)ベンゼン

表題の化合物を実施例20の方法により実施例24からの生成物2.5g、アセトニトリル10ml、ピリジン0.339g及び三臭化リン2.11gを用いて製造した。生成物2.27gが無色針状物として得られた。

【0127】融点34～35℃

EI-MS: m/z 382/384 (M<sup>+</sup>)。

#### 【0128】実施例26

##### 塩化3-(テトラデシルオキシ)ベンゾイル

実施例23からの生成物5.0g、ジメチルホルムアミド0.055g及び塩化メチレン70mlの懸濁液に塩化オキサリル1.96mlを加えた。反応体を室温で22時間攪拌し、そして濃縮した。残渣をジエチルエーテルに溶解し、ろ過し、そして濃縮し、クリーム色の結晶として所望の生成物5.28gを生成させた。

【0129】融点26～27℃。

#### 【0130】実施例27

##### N-アセチル-N-(3-ピリジニルメチル)-4-(テトラデシルオキシ)ベンズアミド

乾燥テトラヒドロフラン4ml中の洗浄された50%水素化ナトリウム0.148gの室温懸濁液に実施例14からの生成物0.462gを加えた。混合物を室温で2.5時間攪拌し、そして乾燥テトラヒドロフラン4ml中の実施例3からの生成物1.04gを加えた。反応体を室温で2時間攪拌し、続いて18.5時間温和に還流させた。冷却した反応体を水中に注ぎ、そして塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、ろ過し、そして真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマ

トグラフィー(シリカゲル:50%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、クリーム色の結晶として所望の生成物0.384gを生成させた。

【0131】融点46～48℃

EI-MS: m/z 466 (M<sup>+</sup>)。

#### 【0132】実施例28

##### ヨウ化3-[[アセチル[4-(テトラデシルオキシ)ベンゾイル]アミノ]メチル]-1-メチルピリジニウム

実施例27からの生成物0.281g及びヨウ化メチル1.88mlの混合物を封管中にて110℃で20時間加熱した。冷却した溶液を真空中で濃縮し、そして残渣をメタノールから再結晶し、クリーム色の結晶として所望の生成物0.367gを生成させた。

【0133】融点65～66℃

MS (FAB): 439。

#### 【0134】実施例29

##### N-アセチル-N-(2-ピリジニルメチル)-3-(テトラデシルオキシ)ベンズアミド

表題の化合物を実施例27の方法により乾燥テトラヒドロフラン4ml中の実施例12からの生成物0.462g、洗浄された50%水素化ナトリウム0.147g及び乾燥テトラヒドロフラン4ml中の実施例26からの生成物1.03gを用いて製造した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:35%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、静置した際に結晶化する黄色油として所望の生成物0.178gを生成させた。

【0135】融点66～67℃。

【0136】EI-MS: m/z 466 (M<sup>+</sup>)。

#### 【0137】実施例30

##### ヨウ化2-[[アセチル[3-(テトラデシルオキシ)ベンゾイル]アミノ]メチル]-1-メチルピリジニウム

表題の化合物を実施例28の方法により実施例29からの生成物1.08g及びヨウ化メチル16.36gを用いて製造した。残渣をメタノールから再結晶し、吸湿特性を有する黄色結晶として所望の生成物1.38gを生成させた。

【0138】MS (FAB): 481 (M<sup>+</sup>-I<sup>-</sup>)。

#### 【0139】実施例31

##### 3-(1,1-ジメチルエチル)-4-(テトラデシルオキシ)安息香酸メチルエステル

3-(1,1-ジメチルエチル)-4-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル30.0g、1-ブロモテトラデカン42.9ml、炭酸カリウム47.8g及びアセトン700mlの混合物を48時間還流させた。冷却した反応体をろ過し、真空中で濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:0～3%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、無色プリズムとして所望の生成物38.8gを生成させた。

【0140】融点44～45℃

EI-MS: m/z 404 (M<sup>+</sup>)。

【0141】実施例32

3-(1,1-ジメチルエチル)-4-(テトラデシルオキシ)安息香酸

メタノール320ml中の実施例31からの生成物36.2g、エタノール125ml、水20ml及び水酸化カリウム15gの溶液を還流温度で4<sup>1</sup>/<sub>2</sub>時間機械的に攪拌した。反応体を冷却し、そして1N塩酸325ml及びクロロホルム200mlを加えた。混合物を均一になるまで加熱し、層を分離し、そしてクロロホルムで抽出した。一緒にした有機層を1N塩酸で洗浄し、乾燥し、そして真空中で濃縮した。残渣をクロロホルム/ヘキサンから再結晶し、白色結晶として生成物31gを生成させた。

【0142】融点121～123℃

EI-MS: m/z 375 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>)。

【0143】実施例33

塩化3-(1,1-ジメチルエチル)-4-(テトラデシルオキシ)ベンゾイル

塩化メチレン300ml中の実施例32からの生成物30.0g及びジメチルホルムアミド10滴の溶液に塩化オキサリル14.62gを滴下しながら加えた。反応体を室温で18時間攪拌し、そして真空中で濃縮した。残渣をジエチルエーテルに溶解し、ケイソウ土を通して濾過し、そして濃縮し、黄色結晶として所望の生成物3.12gを生成させた。

【0144】

計算値C<sub>25</sub>H<sub>41</sub>ClO<sub>2</sub>: C, 73.40; H, 10.10; Cl, 8.66

実測値 : C, 72.91; H, 10.15; Cl, 8.51

実施例34

N-アセチル-3-(1,1-ジメチルエチル)-4-(テトラデシルオキシ)-N-(2-ピリジニルメチル)ベンズアミド

表題の化合物を実施例27の方法により実施例33からの生成物9.7g、実施例12からの生成物3.74g、洗浄された50%水素化ナトリウム1.2g及びテトラヒドロフラン100mlを用いて製造した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル: 30%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、無色結晶として所望の生成物6.43gを生成させた。

【0145】融点51～52℃

EI-MS: m/z 522 (M<sup>+</sup>)。

【0146】実施例35

ヨウ化2-[〔アセチル〔3-(1,1-ジメチルエチル)-4-(テトラデシルオキシ)ベンゾイル〕アミノ]-1-メチルピリジニウム

表題の化合物を実施例28の方法により実施例34から

の生成物0.256g及びヨウ化メチル1.52mlを用いて製造した。残渣をメタノールから再結晶し、黄色結晶として所望の生成物0.315gを生成させた。

【0147】融点44～52℃

MS (FAB): 537 (M<sup>+</sup>-I)。

【0148】実施例36

3-クロロ-4-(テトラデシルオキシ)安息香酸メチルエステル

3-クロロ-4-(ヒドロキシ)安息香酸メチルエステル100.0g、1-ブロモテトラデカン148.6g、炭酸カリウム170.4g及びアセトン1Lの混合物を還流温度で40.5時間加熱した。冷却した反応体を濾過し、真空中で濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー(シリカゲル: 0～2%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、無色結晶として所望の生成物197.1gを生成させた。

【0149】融点42～43℃

EI-MS: m/z 384、382 (M<sup>+</sup>)。

【0150】実施例37

3-クロロ-4-(テトラデシルオキシ)安息香酸

表題の化合物を実施例32の方法によりメタノール1L中の実施例36からの生成物125.0g、水60ml、エタノール400ml及び水酸化カリウム54.94gを用いて製造した。残渣をクロロホルム/ヘキサンから再結晶し、白色結晶として所望の生成物109gを生成させた。

【0151】融点105～106℃

EI-MS: m/z 368 (M<sup>+</sup>)。

【0152】実施例38

塩化3-クロロ-4-(テトラデシルオキシ)ベンゾイル

クロロホルム700ml中の実施例37からの生成物50.0g及びジメチルホルムアミド10滴の混合物に塩化オキサリル25.8gを滴下しながら加えた。反応体を室温で18時間攪拌し、そして真空中で濃縮した。残渣をジエチルエーテルに溶解し、濾過し、そして真空中で濃縮し、白色結晶として所望の生成物51.1gを生成させた。

【0153】融点90℃

EI-MS: m/z 387 (M<sup>+</sup>)。

【0154】実施例39

N-アセチル-3-クロロ-4-(テトラデシルオキシ)-N-(2-ピリジニルメチル)ベンズアミド

表題の化合物を実施例27の方法により実施例38からの生成物1.31g、実施例12からの生成物0.535g、洗浄された50%水素化ナトリウム0.171g及びテトラヒドロフラン12mlを用いて製造した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル: 35%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、黄色油として生成物0.067gを生成させた。

【0155】EI-MS: m/z 501 (M<sup>+</sup>)。

【0156】実施例40

3-ヒドロキシ-4-メトキシ安息香酸メチルエステル濃硫酸2.5mlを含む無水メタノール500ml中の3-ヒドロキシ-4-メトキシ安息香酸50.0gの混合物を還流温度で6時間加熱した。反応体を真空中で濃縮し、氷水250mlを加え、そして残渣をジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム及び飽和塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥し、そして真空中で濃縮した。残渣をジエチルエーテルに溶解し、シリカゲルのパッドに通し、そして真空中で濃縮した。固体をジエチルエーテル/ヘキサンから再結晶し、白色固体として所望の生成物33gを生成させた。

【0157】融点62~63℃

EI-MS: m/z 182 (M<sup>+</sup>)。

【0158】実施例41

4-メトキシ-3-(テトラデシルオキシ)安息香酸メチルエステル

実施例40からの生成物45g、微粉末状炭酸カリウム51.2g、1-ブロモテトラデカン72g、ヨウ化ナトリウム1.9g及び2-ブタノン500mlを還流温度でアルゴンの雰囲気下で18時間加熱した。反応体を冷却し、そして濾過した。濾液を真空中で濃縮し、そして残渣をクロロホルムに溶解した。有機層を1N水酸化ナトリウム及び飽和塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥し、そして真空中で濃縮した。残渣をヘキサンから再結晶し、白色結晶として所望の生成物66.4gを生成させた。

【0159】融点77~79℃

EI-MS: m/z 378 (M<sup>+</sup>)。

【0160】実施例42

4-メトキシ-3-(テトラデシルオキシ)安息香酸表題の化合物を実施例32の方法により実施例41からの生成物60g、メタノール480ml、エタノール190ml、水28.5ml及び水酸化カリウム26.7gを用いて製造した。残渣をクロロホルム/ヘキサンから再結晶し、白色結晶として所望の生成物47gを生成させた。

【0161】融点110~111℃

EI-MS: m/z 364 (M<sup>+</sup>)。

【0162】実施例43

塩化4-メトキシ-3-(テトラデシルオキシ)ベンゾイル

塩化メチレン500ml中の実施例42からの生成物50g及びジメチルホルムアミド15滴の混合物に塩化オキサリル26.12gを滴下しながら加えた。反応体を室温で18時間攪拌し、そして真空中で濃縮した。残渣をジエチルエーテルから再結晶し、白色結晶として所望の生成物52.3gを生成させた。

【0163】融点60~61℃

計算値 C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>: C, 68.99; H, 9.21; Cl, 9.25

実測値 : C, 68.87; H, 9.31; Cl, 9.22

実施例44

N-アセチル-4-メトキシ-3-(テトラデシルオキシ)-N-(2-ピリジニルメチル)ベンズアミド

表題の化合物を実施例27の方法により実施例43からの生成物1.19g、実施例12からの生成物0.490g、洗浄された50%水素化ナトリウム0.157g及びテトラヒドロフラン12mlを用いて製造した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:35%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、黄色結晶として所望の生成物0.472gを生成させた。

【0164】融点77~78℃

EI-MS: m/z 496 (M<sup>+</sup>)。

【0165】実施例45

ヨウ化2-[[アセチル[4-メトキシ-3-(テトラデシルオキシ)ベンゾイル]アミノ]メチル]-1-メチルピリジニウム

表題の化合物を実施例28の方法により実施例44からの生成物0.421g及びヨウ化メチル2.64mlを用いて製造した。残渣をメタノールから再結晶し、黄色結晶として所望の生成物0.541gを生成させた。

【0166】融点128~132℃、分解

MS (FAB): 511 (M<sup>+</sup>-I)。

【0167】実施例46

3-メトキシ-4-(テトラデシルオキシ)安息香酸メチルエステル

3-メトキシ-4-(ヒドロキシ)安息香酸メチルエステル28.5g、微粉末状炭酸カリウム25.94g、ヨウ化カリウム0.070g及び2-ブタノン285mlの混合物を還流温度で41時間加熱した。反応体を冷却し、そして濾過した。濾液を真空中で濃縮し、そしてヘキサンから再結晶し、白色結晶として所望の生成物40.8gを生成させた。

【0168】融点50~51℃

MS (FAB): 379 (M<sup>+</sup>+H)。

【0169】実施例47

3-メトキシ-4-(テトラデシルオキシ)安息香酸表題の化合物を実施例32の方法により実施例46からの生成物40g、メタノール320ml、エタノール125ml、水20ml及び水酸化カリウム17.8gを用いて製造した。残渣をクロロホルム/ヘキサンから再結晶し、白色結晶として所望の生成物32gを生成させた。

【0170】融点107~108℃。

【0171】実施例48

塩化3-メトキシ-4-(テトラデシルオキシ)ベンゾイル

塩化メチレン300ml中の実施例47からの生成物30.0g及びジメチルホルムアミド10滴の混合物に塩化オキサリル15.67gを滴下しながら加えた。反応体を室温で18時間攪拌し、そして真空中で濃縮した。残渣をジエチルエーテルから結晶化し、白色固体として所望の生成物31.3gを生成させた。

【0172】

計算値  $C_{22}H_{35}ClO_3$ : C:68.99; H:9.21; Cl:9.25

実測値 : C:69.04; H:9.28; Cl:9.40

#### 実施例49

N-アセチル-3-メトキシ-4-(テトラデシルオキシ)-N-(2-ピリジニルメチル)ベンズアミド

表題の化合物を実施例27の方法により実施例48からの生成物1.09g、実施例12からの生成物0.450g、洗浄された50%水素化ナトリウム0.144g及び乾燥テトラヒドロフラン12mlを用いて製造した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:35%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、黄色結晶として所望の生成物0.391gを生成させた。

【0173】融点69~70℃

EI-MS: m/z 496 ( $M^+$ )。

【0174】実施例50

ヨウ化2-[[アセチル[3-メトキシ-4-(テトラデシルオキシ)ベンゾイル]アミノ]メチル]-1-メチルピリジニウム

表題の化合物を実施例28の方法により実施例49からの生成物0.322g及びヨウ化メチル4.6gを用いて製造した。残渣をヨウ化メチルから再結晶し、黄色結晶として所望の生成物0.411gを生成させた。

【0175】融点66~68℃

MS (FAB): 511 ( $M^+ - I$ )。

【0176】実施例51

[4-(テトラデシルオキシ)フェニル]酢酸メチルエステル

4-ヒドロキシフェニル酢酸メチル200g、1-ブromoテトラデカン350.4g、炭酸カリウム207.9g、ヨウ化カリウム10g及びアセトン1.5Lの混合物を還流温度で24時間加熱した。反応体を室温に冷却し、真空中で濃縮し、そして残渣を冷ヘキサンから再結晶し、所望の生成物276.0gを生成させた。

【0177】融点36~38℃

EI-MS: m/z 362 ( $M^+$ )。

【0178】実施例52

(4-テトラデシルオキシフェニル)酢酸

表題の化合物を実施例32の方法により実施例51からの生成物75g、水酸化カリウム34.8g、水45ml及びエタノール800mlを用いて製造した。残渣を四塩化炭素/ヘキサンから再結晶し、白色結晶として所

望の生成物60.6gを生成させた。

【0179】融点84~86℃

EI-MS: m/z 348 ( $M^+$ )。

【0180】実施例53

塩化4-(テトラデシルオキシ)ベンゼンアセチル

塩化メチレン750ml中の実施例52からの生成物60.6g及びジメチルホルムアミド0.636gの混合物に塩化オキサリル33.1gを滴下しながら加えた。反応体を室温で18時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、ジエチルエーテル中に再溶解させ、ケイソウ土のパッドに通し、そして真空中で濃縮して所望の生成物63.81gを生成させた。

【0181】融点78~80℃。

【0182】実施例54

N-(2-ピリジニルメチル)-4-(テトラデシルオキシ)ベンゼンアセトアミド

2-(アミノメチル)ピリジン4.64g、ピリジン13.2ml及び塩化メチレン50mlの0℃の溶液に塩化メチレン150ml中の実施例53からの生成物15gを滴下しながら加えた。反応体を0℃で1時間、続いて室温で18時間攪拌した。反応体をクロロホルムで希釈し、炭酸水素ナトリウム、水及び飽和塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥し、そして真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:75~100%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、無色プリズムとして所望の生成物11.0gを生成させた。

【0183】融点86~87℃

EI-MS: 438 ( $M^+$ )。

【0184】実施例55

ヨウ化1-メチル-2-[[[4-(テトラデシルオキシ)フェニル]アセチル]アミノ]メチル]ピリジニウム

表題の化合物を実施例28の方法により実施例54からの生成物1.0g及びヨウ化メチル16.18gを用いて製造した。残渣をメタノールから再結晶し、クリーム色のプリズムとして所望の生成物1.16gを生成させた。

【0185】融点150~160℃、分解。

【0186】MS (FAB): 453 ( $M^+ - I$ )。

【0187】実施例56

N-[2-(2-ピリジニル)エチル]-4-(テトラデシルオキシ)ベンゼンアセトアミド

2-(2-アミノエチル)ピリジン5.24g、ピリジン13.22ml及び塩化メチレン50mlの0℃の溶液に塩化メチレン150ml中の実施例53からの生成物15gを滴下しながら加えた。反応体を0℃で4時間、続いて室温で68時間攪拌した。反応体をクロロホルムで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム、水及び飽和塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥し、そして真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:7



5～100%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、無色プリズムとして所望の生成物8.3gを生成させた。

【0188】融点90～91℃

EI-MS: m/z 452 (M<sup>+</sup>)。

【0189】実施例57

ヨウ化1-メチル-2-〔2-〔〔4-(テトラデシルオキシ)フェニル〕アセチル〕アミノ〕エチル〕ピリジニウム

表題の化合物を実施例28の方法により実施例56からの生成物1.0g及びヨウ化メチル15.68gを用いて製造した。残渣をメタノールから再結晶し、黄色結晶として所望の生成物1.09gを生成させた。

【0190】融点140～150℃、分解。

【0191】MS (FAB): 467 (M<sup>+</sup>-I)。

【0192】実施例58

N-〔2-(2-ピリジニル)エチル〕-4-(テトラデシルオキシ)ベンズアミド

2-(2-アミノエチル)ピリジン2.54g、塩化メチレン50ml及びピリジン6.42mlの0℃溶液に塩化メチレン250ml中の実施例3からの生成物7.0gを滴下しながら加えた。反応体を0℃で2時間、続いて室温で14時間攪拌した。反応体をクロロホルムで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム、水及び飽和塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥し、そして真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:75～100%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、所望の生成物3.58gを生成させた。

【0193】融点80～82℃

EI-MS: m/z 438 (M<sup>+</sup>)。

【0194】実施例59

ヨウ化1-メチル-2-〔2-〔〔4-(テトラデシルオキシ)ベンゾイル〕アミノ〕エチル〕ピリジニウム

表題の化合物を実施例28の方法により実施例58からの生成物0.750g及びヨウ化メチル12.13gを用いて製造した。残渣をメタノールから再結晶し、無色針状物として所望の生成物0.90gを生成させた。

【0195】融点117～118℃

MS (FAB): 453 (M<sup>+</sup>-I)。

【0196】実施例60

3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゼン酢酸メチルエステル

3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゼン酢酸2.0g、メタノール10ml及び濃硫酸1mlの混合物を還流温度で23.5時間加熱した。冷却した溶液を水で希釈し、そして塩化メチレンで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム、水及び飽和塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥し、そして真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:25%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、所望の生成物1.9gを生成させた。

【0197】融点32～34℃

EI-MS: m/z 184 (M<sup>+</sup>)。

【0198】実施例61

3-フルオロ-4-(テトラデシルオキシ)ベンゼン酢酸メチルエステル

実施例60からの生成物23.0g、1-ブロモテトラデセン34.6g、炭酸カリウム54.6g及びアセトン250mlの混合物を還流温度で48時間加熱した。冷却した反応体をろ過し、そして真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:0～4.5%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、無色プリズムとして所望の生成物46.3gを生成させた。

【0199】融点38～40℃

EI-MS: m/z 380 (M<sup>+</sup>)。

【0200】実施例62

3-クロロ-4-ヒドロキシベンゼン酢酸メチルエステル

3-クロロ-4-ヒドロキシベンゼン酢酸50g、メタノール250ml及び濃硫酸10mlの混合物を還流温度で23.5時間加熱した。冷却した溶液を水で希釈し、そして塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム及び飽和塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥し、そして真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:30%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、所望の生成物49.9gを生成させた。

【0201】融点35～36℃

EI-MS: m/z 200 (M<sup>+</sup>)。

【0202】実施例63

3-クロロ-4-(テトラデシルオキシ)ベンゼン酢酸メチルエステル

実施例62からの生成物45g、1-ブロモテトラデカン62.2g、粉末状炭酸カリウム58.9g及びアセトン500mlの混合物を還流温度で51時間加熱した。冷却した溶液をろ過し、そして真空中で濃縮した。残渣を塩化メチレンに溶解し、2%炭酸水素ナトリウム及び飽和塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥し、そして真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:5%酢酸エチル)により精製し、そしてヘキサンから再結晶し、所望の生成物76.8gを生成させた。

【0203】融点24～25℃

EI-MS: 396, 398 (M<sup>+</sup>)。

【0204】実施例64

3-クロロ-4-(テトラデシルオキシ)ベンゼン酢酸

実施例63からの生成物69.7g、水酸化カリウム29.55g、水45g及びエタノール800mlの混合物を還流温度で89時間加熱した。冷却した溶液を濃塩酸で酸性(pH2)に調整し、続いて加熱してエタノールを留去した。溶液をジエチルエーテル及び水で希釈した。有機層を乾燥し、そして真空中で濃縮した。残渣を塩化メチレン/ヘキサンから再結晶し、無色針状物とし

て所望の生成物40.0gを生成させた。

【0205】融点68~69℃

EI-MS: m/z 382 (M<sup>+</sup>)。

【0206】実施例65

塩化3-クロロ-4-(テトラデシルオキシ)ベンゼン酢酸

実施例64からの生成物10g、ジメチルホルムアミド0.095g及び塩化メチレン150mlの混合物に塩化オキサリル3.42mlを滴下しながら加えた。反応体を室温で69時間攪拌し、次に真空中で濃縮した。残渣をジエチルエーテルに溶解し、濾過し、そして真空中で濃縮し、黄色油として所望の生成物10.5gを生成させた。

【0207】

計算値C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: C:65.83; H:8.54; Cl:17.66

実測値: C:65.92; H:8.20; Cl:17.11

EI-MS: m/z 396。

【0208】実施例66

3-メトキシ-4-(テトラデシルオキシ)ベンゼン酢酸エチルエステル

3-メトキシ-4-ヒドロキシベンゼン酢酸エチルエステル50g、粉末状炭酸カリウム、1-ブromotetradecan70.57g及びアセトン500mlの混合物を還流温度で76時間加熱した。反応体を冷却し、濾過し、そして濾液を真空中で濃縮した。残渣を塩化メチレンに溶解し、2%炭酸水素ナトリウム及び飽和塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥し、そして真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル: 0~10%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、無色結晶として所望の生成物66.6gを生成させた。

【0209】融点40~41℃

EI-MS: m/z 406 (M<sup>+</sup>)。

【0210】実施例67

3-メトキシ-4-(テトラデシルオキシ)ベンゼン酢酸

表題の化合物を実施例64の方法により実施例66からの生成物60g、水酸化カリウム24.84g、水45ml及びエタノール650mlを用いて製造した。反応体を還流温度で41時間加熱した。残渣を塩化メチレン/ヘキサンから再結晶し、クリーム色の針状物として所望の生成物38gを生成させた。

【0211】融点68.5~70℃

EI-MS: m/z 378 (M<sup>+</sup>)。

【0212】実施例68

塩化3-メトキシ-4-(テトラデシルオキシ)ベンゼンアセチル

実施例67からの生成物10g、ジメチルホルムアミド0.0965g及び塩化メチレン150mlの混合物に

塩化オキサリル3.46mlを滴下しながら加えた。反応体を室温で20時間攪拌し、そして溶媒を真空中で濃縮した。残渣をジエチルエーテルに溶解し、濾過し、そして真空中で濃縮し、無色針状物として所望の生成物10.5gを生成させた。

【0213】融点56~57℃。

【0214】実施例69

N-(2-ピリジニルメチル)-N-[[4-(テトラデシルオキシ)フェニル]メチル]アセトアミド

表題の化合物を実施例27の方法により実施例20からの生成物、実施例12からの生成物3.87g、50%水素化ナトリウム1.24g及び乾燥テトラヒドロフラン130mlを用いて製造した。反応体を室温で3 $\frac{1}{2}$ 時間攪拌した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル: 60~100%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、無色結晶として所望の生成物9.42gを生成させた。

【0215】融点66~67℃。

【0216】実施例70

ヨウ化2-[[アセチル[[4-(テトラデシルオキシ)フェニル]メチル]アミノ]メチル]-1-エチルピリジニウム

表題の化合物を実施例28の方法により実施例69からの生成物0.500g及びヨウ化エチル4.42mlを用いて製造した。残渣をメタノールから再結晶し、黄色結晶として所望の生成物0.554gを生成させた。

【0217】融点108~110℃

MS(FAB): 481 (M<sup>+</sup>-I)。

【0218】実施例71

N-(2-ピリジニルメチル)-N-[[3-(テトラデシルオキシ)フェニル]メチル]アセトアミド

表題の化合物を実施例27の方法により実施例25からの生成物2.25g、実施例12からの生成物0.881g、50%水素化ナトリウム0.282g及びテトラヒドロフラン30mlを用いて製造した。反応体を0℃で1時間、室温で18時間及び還流温度で6時間攪拌した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル: 90%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、淡黄色結晶として生成物1.57gを生成させた。スペクトルデータにより2つの回転異性体としての生成物が示された。

【0219】融点45~46℃

EI-MS: 452 (M<sup>+</sup>)。

【0220】実施例72

ヨウ化2-[[アセチル[[3-(テトラデシルオキシ)フェニル]メチル]アミノ]メチル]-1-メチルピリジニウム

表題の化合物を実施例28の方法により実施例71からの生成物1.1g及びヨウ化メチル7.56mlを用いて製造した。残渣をメタノールから再結晶し、黄色/橙色の結晶として所望の生成物1.42gを生成させた。ス

ペクトルデータにより2つの回転異性体の存在が示された。

【0221】融点128～130℃、分解。

【0222】MS (FAB): 467 ( $M^+ - I$ )。

【0223】実施例73

N-(3-ピリジニルメチル)-N-[[4-(テトラデシルオキシ)フェニル]メチル]アセトアミド

表題の化合物を実施例27の方法により実施例20からの生成物1.1g、実施例14からの生成物0.431g、洗浄された50%水素化ナトリウム0.145g及びテトラヒドロフラン12mlを用いて製造した。反応体を室温で21時間攪拌し、続いて還流温度で5 $\frac{1}{2}$ 時間加熱した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル: 5%メタノール/酢酸エチル)により精製し、所望の生成物0.535gを生成させた。スペクトルデータにより2つの回転異性体の存在が示された。

【0224】 $^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.7-8.4 (2H); 7.7-6.8 (6H); 4.55-4.45 (4H); 4.0-3.9 (2H); 2.25-2.2 (3H); 1.8-1.65 (2H); 1.5-1.25 (20H); 0.9-0.8 (3H)。

【0225】実施例74

ヨウ化3-[[アセチル[[4-(テトラデシルオキシ)フェニル]メチル]アミノ]メチル]-1-メチルピリジニウム

表題の化合物を実施例28の方法により実施例73からの生成物0.492g及びヨウ化メチル3.38mlを用いて製造した。残渣を結晶化により精製し、橙色結晶として所望の生成物0.64gを生成させた。

【0226】融点95℃で分解しながら軟化。

【0227】MS (FAB): 467 ( $M^+ - I$ )。

【0228】実施例75

N-(2-ピリジニルメチル)-N-[[2-(テトラデシルオキシ)フェニル]メチル]アセトアミド

表題の化合物を実施例27の方法により実施例22からの生成物2.45g、実施例12からの生成物0.960g、洗浄された50%水素化ナトリウム0.322g及びテトラヒドロフラン30mlを用いて製造した。反応体を0℃で1時間、室温で18時間攪拌し、続いて還流温度で6時間加熱した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル: 80%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、黄色油として所望の生成物0.976gを生成させた。スペクトルデータにより2つの回転異性体の存在が示された。

【0229】EI-MS:  $m/z$  452 ( $M^+$ )。

【0230】実施例76

ヨウ化2-[[アセチル[[2-(テトラデシルオキシ)フェニル]メチル]アミノ]メチル]-1-メチルピリジニウム

表題の化合物を実施例28の方法により実施例75から

の生成物0.90g及びヨウ化メチル6.19mlを用いて製造した。残渣をメタノールから再結晶により精製し、黄色結晶として所望の生成物1.135gを生成させた。スペクトルデータにより2つの回転異性体の存在が示された。

【0231】融点112～114℃、分解。

【0232】MS (FAB): 467 ( $M^+ - I$ )。

【0233】実施例77

N-(4-ピリジニルメチル)-N-[[4-(テトラデシルオキシ)フェニル]メチル]アセトアミド

表題の化合物を実施例27の方法により実施例20からの生成物2.55g、実施例15からの生成物0.999g、洗浄された50%水素化ナトリウム0.319g及びテトラヒドロフラン30mlを用いて製造した。反応体を室温で18時間攪拌し、還流温度で24時間加熱し、続いて室温で更に48時間攪拌した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル: 5%メタノール/酢酸エチル)により精製し、所望の生成物0.862gを生成させた。スペクトルデータにより2つの回転異性体の存在が示された。

【0234】融点52～54℃

EI-MS:  $m/z$  452 ( $M^+$ )。

【0235】実施例78

ヨウ化4-[[アセチル[[4-(テトラデシルオキシ)フェニル]メチル]アミノ]メチル]-1-メチルピリジニウム

表題の化合物を実施例28の方法により実施例77からの生成物0.741g及びヨウ化メチル5.1mlを用いて製造した。残渣をメタノールから再結晶し、橙色結晶として所望の生成物0.933gを生成させた。スペクトルデータにより2つの回転異性体が示された。

【0236】融点100～120℃で分解しながら軟化。

【0237】MS (FAB): 467 ( $M^+ - I$ )。

【0238】実施例79

4-メチル-N-(2-ピリジニルメチル)ベンゼンスルホンアミド

2-(アミノメチル)ピリジン15.0g、トリエチルアミン15.44g及び塩化メチレン150mlの0℃溶液に塩化メチレン100ml中の塩化p-トルエンスルホン29.1gを加えた。反応混合物を室温に加熱し、そして4.5時間攪拌した。溶液を飽和炭酸水素ナトリウム中に注ぎ、そして塩化メチレンで抽出した。一緒にした有機層を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥し、そして真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル: 50%酢酸エチル/ヘキサン20%メタノール/酢酸エチル)により精製し、次に酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、無色結晶として所望の生成物25.9gを生成させた。

【0239】融点84～86℃。

## 【0240】実施例80

4-メチル-N-(2-ピリジニルメチル)-N-  
〔〔3-(テトラデシルオキシ)フェニル〕メチル〕ベン  
ゼンスルホンアミド

表題の化合物を実施例27の方法により実施例79から  
の生成物1.23g、実施例25からの生成物1.71  
g、洗浄された50%水素化ナトリウム0.321g及  
びテトラヒドロフランを用いて製造した。反応体を室温  
で68時間撹拌した。残渣をカラムクロマトグラフィー  
(シリカゲル：25%酢酸エチル/ヘキサン)により精  
製し、静置した際に結晶化する無色油として所望の生成  
物1.15gを生成させた。

【0241】融点49~50℃。

【0242】EI-MS：m/z 409 (M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>  
T<sub>5</sub>)。

## 【0243】実施例81

4-ニトロフェニルテトラデシルエーテル

4-ニトロフェノール75g、1-ブromoテトラデカン  
149.5g、水酸化ナトリウム26.96g、塩化トリ  
オクチルメチルアンモニウム2.18g、トルエン40  
0ml及び水400mlの混合物を還流下で65時間加  
熱した。有機層を分離し、1N水酸化ナトリウム及び希  
塩酸で洗浄し、乾燥し、そして真空中で濃縮した。残渣  
を石油エーテルから再結晶し、所望の生成物を生成させ  
た。

【0244】融点57~60℃。

【0245】EI-MS：m/z 335 (M<sup>+</sup>)。

## 【0246】実施例82

4-(テトラデシルオキシ)アニリン

エタノール150ml及び酢酸エチル20ml中の実施  
例81からの生成物30gの溶液をParr水素発生器  
中にて10%パラジウム/炭素2gを用いて18時間処  
理した。反応溶液を濾過し、そして真空中で濃縮した。  
残渣をヘキサンから再結晶し、白色固体として所望の生  
成物25.7gを生成させた。

【0247】融点65~68℃

EI-MS：m/z 305 (M<sup>+</sup>)。

## 【0248】実施例83

N-〔4-(テトラデシルオキシ)フェニル〕-3-ピ  
リジンメタナミン

実施例82からの生成物7.26g、メタノール60ml  
及び5N塩酸/メタノール9.5mlの室温スラリー  
に3-ピリジニルカルボキシアリデヒド2.55gを滴下  
しながら加えた。10分後、全体で1.64gのシアノ  
水素化ホウ素ナトリウムを1.5時間にわたって3つの  
部分に分けて非常に注意して加えた。初期反応は激しか  
つた。反応混合物を室温で68時間撹拌し、水で希釈  
し、水酸化カリウムで塩基性にし、そして塩化メチレン  
で抽出した。塩化メチレン抽出液を飽和塩化ナトリウム  
で洗浄し、乾燥し、そして真空中で濃縮した。残渣をカ

ラムクロマトグラフィー(シリカゲル：90%酢酸エチ  
ル/ヘキサン)により精製し、無色結晶として所望の生  
成物7.2gを生成させた。

【0249】融点75~76℃

EI-MS：m/z 369 (M<sup>+</sup>)。

## 【0250】実施例84

4-(ヘキサデシルオキシ)フェノール

ジメチルホルムアミド350ml中の60%水素化ナト  
リウム29gのアルゴン下での0℃懸濁液にジメチルホ  
ルムアミド450ml中のハイドロキノン60.0g4  
0分間にわたって滴下しながら加えた。懸濁液を0℃で  
1½時間撹拌し；続いてテトラヒドロフラン450ml  
中の1-ヨードヘキサデカン192gを滴下しながら加  
えた。ハロゲン化アルキルの添加中に反応温度を0℃で  
保持し；続いて室温で3時間撹拌した。混合物を希塩酸  
中に注意して注ぎ、そしてクロロホルムで抽出した。有  
機層を水で洗浄し、乾燥し、そして真空中で濃縮した。

## 【0251】実施例85

〔4-(ヘキサデシルオキシ)フェノキシ〕酢酸メチル  
エステル

実施例84からの生成物23g、ブromo酢酸メチル1  
3.15g、炭酸カリウム10.45g及びアセトン20  
0mlの混合物を還流下で24時間加熱した。反応体を  
冷却し、クロロホルムを加え、濾過し、そして濃縮し  
た。残渣をヘキサンから再結晶し、白色固体として所望  
の生成物を生成させた。

## 【0252】実施例86

〔4-(ヘキサデシルオキシ)フェノキシ〕酢酸

実施例85からの生成物24.5g、水酸化カリウム1  
0.14g、水10ml及びエタノール250mlの溶  
液を還流下で3時間加熱し；続いて50℃で18時間放  
置した。反応体を希塩酸中に注ぎ、クロロホルムで抽出  
し、乾燥し、そして濃縮した。残渣をヘキサン/四塩化  
炭素から再結晶し、白色固体として所望の生成物13.  
7gを生成させた。

【0253】融点125~127℃

EI-MS：m/z 392 (M<sup>+</sup>)。

## 【0254】実施例87

塩化〔4-(ヘキサデシルオキシ)フェノキシ〕アセチ  
ル

実施例86からの生成物13.2g、塩化オキサリル6.  
4g、塩化メチレン225ml及びジメチルホルムアミ  
ド5滴の混合物を室温で17時間撹拌した。溶媒を真空  
中で濃縮し、残渣をエーテルに溶解し、ケイソウ土を通  
して濾過し、そして真空中で濃縮し、所望の生成物1  
3.5gを生成させた。

## 【0255】実施例88

2-〔4-(ヘキサデシルオキシ)フェノキシ〕-N-  
(2-ピリジニルメチル)アセトアミド

実施例87からの生成物3.0gの0℃溶液に塩化メチ

レン50ml、2-(アミノメチル)ピリジン0.82g及びピリジン2.31gを加えた。反応体を0℃で3時間；続いて室温で20時間攪拌した。混合物をクロロホルム及び飽和炭酸水素ナトリウム中に注いだ。水層をクロロホルムで抽出し、一緒にしたクロロホルム層を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥し、そして真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：75%酢酸エチル／ヘキサン）により精製し、無色固体として所望の生成物2.90gを生成させた。

【0256】融点68～69℃

EI-MS：m/z 482 (M<sup>+</sup>)。

【0257】実施例89

ヨウ化1-エチル-2-[[[4-(ヘキサデシルオキシ)フェノキシ]アセチル]アミノ]メチル]ピリジニウム

表題の化合物を実施例8の方法により実施例88からの生成物0.50g、ヨウ化エチル8.1gを用い、そして混合物を115℃で22時間加熱して製造した。残渣をメタノールから再結晶し、淡黄色のプリズムとして所望の生成物0.53gを生成させた。

【0258】融点137～138℃

MS (FAB)：m/z 511 (M<sup>+</sup>-I)。

【0259】実施例90

N-アセチル-2-[4-(ヘキサデシルオキシ)フェノキシ]-N-(2-ピリジニルメチル)アセトアミド  
実施例88からの生成物0.70g、無水酢酸2.96g、4-N,N-ジメチルアミノピリジン0.027g及びピリジン15mlの混合物を110℃で35時間及び還流温度で57時間加熱した。反応体を水中に注ぎ、そして塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥し、そして真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：35%酢酸エチル／ヘキサン）により精製し、淡黄色結晶として生成物0.366gを生成させた。

【0260】融点58～59℃

EI-MS：m/z 524 (M<sup>+</sup>)。

【0261】実施例91

ヨウ化2-[[アセチル[[4-(ヘキサデシルオキシ)フェノキシ]アセチル]アミノ]メチル]-1-メチルピリジニウム

表題の化合物を実施例28の方法により実施例90からの生成物0.268g及びヨウ化メチル3.63gを用いて製造した。残渣を熱メタノール／クロロホルムから結晶化させ、無色針状物として所望の生成物0.30gを生成させた。

【0262】融点182～183℃

MS (FAB)：m/z 539 (M<sup>+</sup>-I)。

【0263】実施例92

2-[4-(ヘキサデシルオキシ)フェノキシ]-N-[2-(2-ピリジニル)エチル]アセトアミド

塩化メチレン50ml中の実施例87からの生成物2.3gの0℃溶液に2-(2-アミノエチル)ピリジン0.72g、続いてピリジン1.77gを滴下しながら加えた。反応体を室温で16時間攪拌し、クロロホルム及び飽和炭酸水素ナトリウム中に注ぎ、そしてクロロホルムで抽出した。一緒にしたクロロホルム層を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥し、そして真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：75%酢酸エチル／ヘキサン）により精製し、無色固体として所望の生成物2.2gを生成させた。

【0264】融点74～75℃

EI-MS：m/z 496 (M<sup>+</sup>)。

【0265】実施例93

ヨウ化1-エチル-2-[2-[[[4-(ヘキサデシルオキシ)フェノキシ]アセチル]アミノ]エチル]ピリジニウム

表題の化合物を実施例8の方法により実施例92からの生成物0.50g、ヨウ化エチル7.85gを用い、そして混合物を110～120℃で26時間加熱して製造した。残渣をメタノールから再結晶し、所望の生成物0.535gを生成させた。

【0266】融点65～67℃

MS (FAB)：525 (M<sup>+</sup>-I)。

【0267】実施例94

フェニル[4-(テトラデシルオキシ)フェニル]メチルカーボネート

実施例19からの生成物9.0g、ピリジン4.44g及び塩化メチレン70mlの0℃混合物にクロロギ酸フェニル5.28gを滴下しながら加えた。反応体を0℃で15分間；続いて室温で30分間攪拌した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム中に注ぎ、そして水層を塩化メチレンで抽出した。一緒にした有機層を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥し、そして真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：0～5%酢酸エチル／ヘキサン）により精製し、無色プリズム12.6gを生成させた。

【0268】融点34～35℃

EI-MS：m/z 440 (M<sup>+</sup>)。

【0269】実施例95

[4-(テトラデシルオキシ)フェニル]メチル(2-ピリジニルメチル)カルバメート

実施例94からの生成物0.50g及び2-(アミノメチル)ピリジン0.184gの混合物を封管中に100℃で80分間加熱した。結晶性反応生成物を塩化メチレンに溶解し、5%水酸化カリウム及び飽和塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥し、そして真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：50%酢酸エチル／ヘキサン）により精製し、無色板状物として所望の生成物0.481gを生成させた。

【0270】融点67～68℃

EI-MS:  $m/z$  454 ( $M^+$ ).

【0271】実施例96

〔4-(テトラデシルオキシ)フェニル〕メチルアセチル-(2-ピリジニルメチル)カルバメート

実施例95からの生成物3.0g、無水酢酸13.5g、4-N,N-ジメチルアミノピリジン0.081g、トリエチルアミン3.34g及び塩化メチレン25mlの混合物を封管中にて100℃で54時間加熱した。反応体を真空中で濃縮し、塩化メチレンに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、乾燥し、そして真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:20%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、無色結晶として所望の生成物1.42gを生成させた。

【0272】融点52~53℃

計算値 $C_{30}H_{44}N_2O_4$ : C, 72.55; H, 8.93; N, 5.64

実測値: C, 72.33; H, 8.93; N, 5.59

実施例97

ヨウ化2-〔〔アセチル〔〔4-(テトラデシルオキシ)フェニル〕メトキシ〕カルボニル〕アミノ〕メチル〕-1-メチルピリジニウム

実施例96からの生成物1.37g及びヨウ化メチル19.55gの混合物を封管中にて100℃で5時間加熱した。反応体を真空中で濃縮し、そして残渣をメタノールから再結晶し、所望の生成物1.65gを生成させた。

【0273】融点56~66℃、分解

MS (FAB): 467 ( $M^+$ -I-アセチル)。

【0274】実施例98

4-(テトラデシルオキシ)ベンズアミド

4-ヒドロキシベンズアミド50g、1-ブロモテトラデカン106.1g、水酸化カリウム75.59g、ヨウ化ナトリウム5.46g及びジメチルホルムアミド600mlの混合物を110℃で24時間加熱し、続いて室温で72時間撹拌した。反応体を水中に注ぎ、生じた固体を捕集し、そして水で洗浄した。固体を最初はクロロホルム、次に酢酸エチルから再結晶し、所望の生成物58gを生成させた。

【0275】融点128~130℃

EI-MS:  $m/z$  333 ( $M^+$ ).

【0276】実施例99

4-(テトラデシルオキシ)ベンゼンメタナミン

乾燥テトラヒドロフラン300ml中の水素化リチウムアルミニウム3.64gの室温混合物にテトラヒドロフラン150ml中の実施例98からの生成物15.98gの熱溶液を加えた。反応体を室温で20時間撹拌し、8時間還流させ、そして室温で50時間撹拌した。反応体を飽和硫酸ナトリウムで処理し、ろ過し、そして濃縮し、無色結晶として所望の生成物14.77gを生成させた。

せた。

【0277】融点62~64℃

EI-MS:  $m/z$  319 ( $M^+$ ).

【0278】実施例100

〔〔4-(テトラデシルオキシ)フェニル〕メチルフェニル〕カルバメート

実施例99からの生成物3.0g、ピリジン1.49g及び塩化メチレン25mlの0℃溶液に5分間にわたってリロロギ酸フェニル1.76gを加えた。反応体を0℃で10分間、続いて室温で30分間撹拌した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム中に注ぎ、そして塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥し、そして真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:15%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、無色結晶として所望の生成物3.77gを生成させた。

【0279】融点69~71℃

EI-MS:  $m/z$  345 ( $M^+$ - $C_6H_6O$ ).

【0280】実施例101

N-(2-ピリジニルメチル)-N'-〔〔4-(テトラデシルオキシ)フェニル〕メチル〕尿素

実施例100からの生成物1.5g及び2-(アミノメチル)ピリジン0.55gの混合物を暗所にて100℃で17時間加熱した。残渣をメタノールから再結晶し、無色結晶として所望の生成物1.3gを生成させた。

【0281】融点108~109℃

EI-MS:  $m/z$  453 ( $M^+$ ).

【0282】実施例102

3,4-ジヒドロキシ安息香酸メチルエステル

3,4-ジヒドロキシ安息香酸100g、メタノール600ml及び濃硫酸10mlの混合物を還流下で18時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水中に注ぎ、そして塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム及び塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥し、そして真空中で濃縮し、所望の生成物50.6gを生成させた。

【0283】融点130~131℃

EI-MS:  $m/z$  168 ( $M^+$ ).

【0284】実施例103

3,4-ビス(テトラデシルオキシ)安息香酸メチルエステル

実施例102からの生成物15.0g、1-ブロモテトラデカン53.2g、炭酸カリウム37g、ヨウ化カリウム1.04g及び2-ブタノン350mlの混合物を還流下で28.5時間加熱した。反応体を室温に冷却し、ろ過し、そしてろ液を真空中で濃縮した。残渣を塩化メチレン/ヘキサンから再結晶し、所望の生成物49.33gを生成させた。

【0285】融点50~51℃

EI-MS:  $m/z$  560 ( $M^+$ ).

【0286】実施例1043,4-ビス(テトラデシルオキシ)安息香酸

実施例103からの生成物35g、水酸化カリウム7.5g、水30ml及びエタノール500mlを還流下で24時間加熱した。次に反応体を室温で48時間攪拌し、そして濃塩酸を用いてpH2に調整した。混合物を真空中で濃縮し、水で希釈し、そしてクロロホルムで抽出した。一緒にした有機層を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥し、そして真空中で濃縮し、所望の生成物34.2gを生成させた。

【0287】融点116~117℃

EI-MS: m/z 546。

【0288】実施例105

塩化3,4-ビス(テトラデシルオキシ)ベンゾイル  
塩化メチレン80ml中の実施例104からの生成物5.0g及びジメチルホルムアミド5滴の室温溶液に塩化オキサリル1.74gを加えた。反応体を室温で2.5日間攪拌し、そして真空中で濃縮した。残渣をジエチルエーテルに溶解し、ケイソウ土のパッドに通し、そして真空中で濃縮し、無色結晶として所望の生成物5.1gを生成させた。

【0289】融点68~70℃

EI-MS: m/z 560。

【0290】実施例106

N-アセチル-N-(2-ピリジニルメチル)-3,4-ビス(テトラデシルオキシ)ベンズアミド(A)及び  
N-(2-ピリジニルメチル)-3,4-ビス(テトラデシルオキシ)ベンズアミド(B)

表題の化合物を実施例27の方法により実施例105からの生成物4.8g、洗浄された50%水素化ナトリウム0.530g、実施例12からの生成物1.34g及び乾燥テトラヒドロフラン100mlを用いて製造した。反応体を室温で20分間攪拌し、還流温度で20時間加熱し、そして室温に冷却した。混合物を水中に注ぎ、そしてクロロホルムで抽出した。クロロホルム抽出液を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥し、そして真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:50%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、淡黄色結晶として所望の生成物(A)0.44g及び無色結晶として脱アセチル化されたアミド(B)2.37gを生成させた。

【0291】(A)融点85~87℃ (B)融点90~91℃

EI-MS: m/z 679 (M<sup>+</sup>)。EI-MS: m/z 637 (M<sup>+</sup>)。

【0292】実施例107

ヨウ化2-[[アセチル[3,4-ビス(テトラデシルオキシ)ベンゾイル]アミノ]メチル]-1-メチルピリジニウム

実施例106からの生成物(A)0.227g及びヨウ

化メチル2.37gの混合物を封管中にて105℃で17<sup>1</sup>/<sub>4</sub>時間加熱した。反応体を真空中で濃縮し、淡黄色結晶として所望の生成物0.27gを生成させた。

【0293】融点74~84℃で軟化

MS (FAB): m/z 693 (M<sup>+</sup>-I)。

【0294】実施例108

ヨウ化1-メチル-2-[[[3,4-ビス(テトラデシルオキシ)ベンゾイル]アミノ]メチル]ピリジニウム

実施例106からの生成物(B)1.0g及びヨウ化メチル11.14gの混合物を封管中にて105℃で17<sup>1</sup>/<sub>4</sub>時間加熱した。反応体を真空中で濃縮し、淡黄色結晶として生成物1.2gを生成させた。

【0295】融点160~170℃で軟化。

【0296】MS (FAB): m/z 651 (M<sup>+</sup>-I)。

【0297】実施例109

3,4-ビス(ヘプチルオキシ)安息香酸メチルエステル

実施例102からの生成物25g、1-ヨードヘプタン72.3g、炭酸カリウム61.65g及び2-ブタノン500mlの混合物を還流温度で44時間加熱した。冷却した反応混合物を濾過し、そして真空中で濃縮した。油状残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル:10%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、所望の生成物53.7gを生成させた。

【0298】EI-MS: m/z 364 (M<sup>+</sup>)。

【0299】実施例110

3,4-ビス(ヘプチルオキシ)安息香酸

実施例109からの生成物25g、水酸化カリウム11.54g、水30ml及びエタノール500mlの混合物を還流温度で24時間加熱した。反応混合物を冷却し、そして室温で48時間保持した。混合物を濃塩酸を用いてpH2に調整し、真空中で濃縮し、水で希釈し、そしてクロロホルムで抽出した。一緒にしたクロロホルム抽出液を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥し、そして真空中で濃縮し、無色結晶として所望の生成物22.58gを生成させた。

【0300】融点122~123℃

実施例111

塩化3,4-ビス(ヘプチルオキシ)ベンゾイル

塩化メチレン80ml中の実施例110からの生成物5g及びジメチルホルムアミド5滴の室温混合物に塩化オキサリル2.72gを加えた。反応体を室温で2.5日間攪拌し、そして真空中で濃縮した。残渣をジエチルエーテルに溶解し、ケイソウ土のパッドに通し、そして真空中で濃縮し、無色結晶として所望の生成物5.27gを生成させた。

【0301】融点57~58℃。

【0302】実施例112



N-アセチル-3,4-ビス(ヘプチルオキシ)-N-(2-ピリジニルメチル)ベンズアミド

表題の化合物を実施例27の方法により実施例111からの生成物5.0g、洗浄された50%水素化ナトリウム0.683g、実施例12からの生成物2.14g及び乾燥テトラヒドロフラン100mlを用いて製造した。反応体を室温で1時間攪拌し、還流温度で18時間加熱し、そして室温に冷却した。混合物を水中に注ぎ、クロロホルムで抽出し、そして真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:15~30%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、所望の生成物2.93gを生成させた。

【0303】融点75~77℃

EI-MS: m/z 482 (M<sup>+</sup>)。

【0304】実施例113

ヨウ化2-[[アセチル(3,4-ビス(ヘプチルオキシ)ベンゾイル)アミノ]メチル]-1-メチルピリジニウム

実施例112からの生成物1.0g及びヨウ化メチル4.7gの混合物を封管中にて105℃で17<sup>1</sup>/<sub>2</sub>時間加熱した。反応体を真空中で濃縮し、黄色結晶をして所望の生成物1.24gを生成させた。

【0305】融点60~70℃で軟化

MS(FAB): m/z 497 (M<sup>+</sup>-I)。

【0306】実施例114

塩化2-ピリジニルカルボニル、塩酸塩

ピコリン酸20g、塩化メチレン200ml及びジメチルホルムアミド5滴の混合物に塩化オキサリル30.93gを滴下しながら加えた。反応体を室温で18時間攪拌し、そして真空中で濃縮し、黒色の結晶性物質として所望の生成物を生成させた。

【0307】融点116~130℃、分解。

【0308】実施例115

N-[[4-(テトラデシルオキシ)フェニル]メチル-2-ピリジニルカルボキシアミド

塩化メチレン200ml中の実施例114からの生成物6.72gの室温懸濁液に塩化メチレン160mlに溶解した実施例99からの生成物10.05gを15分間にわたって滴下しながら加えた。反応体を室温で10分間攪拌し、続いてトリエチルアミン12.73gを滴下しながら加えた。溶液を室温で19時間攪拌し、等容積の飽和炭酸水素ナトリウム、飽和塩化ナトリウム及び水からなる溶液に注ぎ、そして50/50クロロホルム/塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥し、そして真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:25%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、淡黄色結晶として所望の生成物10.75gを生成させた。

【0309】融点51~52℃

EI-MS: m/z 424 (M<sup>+</sup>)。

【0310】実施例116

N-[[4-(テトラデシルオキシ)フェニル]メチル]ベンズアミド

塩化メチレン25ml中の塩化ニコチノイル塩酸塩2.01gの室温スラリーに塩化メチレン75ml中の実施例99からの生成物3.0gをカニュレを介して加えた。10分後、トリエチルアミン3.8gを滴下しながら加え、そして溶液を室温で20時間攪拌した。反応体を半飽和の炭酸水素ナトリウム中に注ぎ、そしてクロロホルムで抽出した。一緒にした有機層を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、そして真空中で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル:7.5%メタノール/クロロホルム)により精製し、そしてヘプタン/メタノールから再結晶し、淡黄色針状物として所望の生成物3.57gを生成させた。

【0311】融点102~103℃

EI-MS: m/z 424 (M<sup>+</sup>)。

【0312】実施例117

ヨウ化1-メチル-3-[[[[4-(テトラデシルオキシ)フェニル]メチル]アミノ]カルボニル]ピリジニウム

実施例116からの生成物0.250g及びヨウ化メチル4.18gの混合物を封管中にて100℃で18時間加熱し、次に室温で48時間保持した。反応体を真空中で濃縮し、黄色結晶として所望の生成物0.33gを生成させた。

【0313】融点90~91℃

MS(FAB): m/z 439 (M<sup>+</sup>-I)。

【0314】実施例118

N-[[4-(テトラデシルオキシ)フェニル]メチル]ベンズアミド

表題の化合物を実施例116の方法により実施例99からの生成物3.0g、塩化イソニコチノイル塩酸塩2.01g、トリエチルアミン3.8g及び塩化メチレン100mlを用いて製造した。生成物をクロマトグラフィー(シリカゲル:3.5%メタノール/クロロホルム)により精製し、続いてヘプタン/メタノールから再結晶し、無色結晶として所望の生成物3.06gを生成させた。

【0315】融点87~88℃

EI-MS: m/z 424 (M<sup>+</sup>)。

【0316】実施例119

ヨウ化1-メチル-4-[[[[4-(テトラデシルオキシ)フェニル]メチル]アミノ]カルボニル]ピリジニウム

実施例118からの生成物0.250g及びヨウ化メチル4.18gの混合物を封管中にて100℃で18時間加熱し、次に室温で48時間保持した。反応体を真空中で濃縮し、黄色結晶として所望の生成物0.34gを生成させた。



【0317】融点106～108℃

MS (FAB) :  $m/z$  439 ( $M^+ - I$ )。

【0318】実施例120

N-〔〔4-(テトラデシルオキシ)フェニル〕メチル〕アセトアミド

実施例99からの生成物15g、4-N,N-ジメチルアミノピリジン0.229g及び塩化メチレン50mlの室温混合物に無水酢酸5mlを加えた。追加の塩化メチレン50mlを加え、そして溶液を室温で69時間撹拌した。反応体を半飽和の炭酸水素ナトリウム中に注ぎ、そして塩化メチレンで抽出した。一緒にした有機層を半飽和の炭酸水素ナトリウム、水及び飽和塩化ナトリウムで洗浄した。乾燥した塩化メチレン層を真空中で濃縮し、そしてクロマトグラフィー(シリカゲル:5%メタノール/クロロホルム)により精製し、無色プリズムとして所望の生成物16.29gを生成させた。

【0319】融点100～101℃

EI-MS :  $m/z$  361 ( $M^+$ )。

【0320】実施例121

N-(2-ピリジニルメチル)メタンスルホンアミド  
2-(アミノメチル)ピリジン15g、トリエチルアミン15.44g及び塩化メチレン150mlの0℃溶液に塩化メチレン100ml中の塩化メタンスルホン17.48gを加えた。混合物を0℃で1時間、続いて室温で3時間撹拌した。反応体を飽和炭酸水素中に注ぎ、そして塩化メチレンで抽出した。一緒にした抽出液を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、そして真空中で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル:10%メタノール/酢酸エチル)により精製し、所望の生成物19.84gを生成させた。

【0321】融点42～43℃

EI-MS :  $m/z$  171 ( $M^+ - CH_3$ )。

【0322】実施例122

N-(2-ピリジニルメチル)-N-〔〔4-(テトラデシルオキシ)フェニル〕メチル〕メタンスルホンアミド

乾燥テトラヒドロフラン20ml中の50%水素化ナトリウム0.391gの室温スラリーに乾燥テトラヒドロフラン30ml中の実施例121からの生成物1.27gをカニューレを介して加えた。反応体を室温で1.5時間撹拌した。乾燥テトラヒドロフラン30ml中の実施例20からの生成物2.5gをカニューレを介して加えた。反応体を室温で20時間撹拌し、続いて還流温度で2時間加熱した。冷却した反応体を半飽和の塩化ナトリウム中に注ぎ、そして塩化メチレンで抽出した。一緒にした有機層を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥し、そして真空中で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル:40%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、無色結晶として所望の生成物1.22gを生成させた。

【0323】融点62～63℃

EI-MS :  $m/z$  409 ( $M^+ - SO_2CH_3 - H$ )。

【0324】実施例123

ヨウ化1-メチル-2-〔〔(メチルスルホニル)〔〔4-(テトラデシルオキシ)フェニル〕メチル〕アミノ〕メチル〕ピリジニウム

実施例122からの生成物0.350g及びヨウ化メチル5.08gの混合物を90℃で17時間加熱した。薄層クロマトグラフィーにより出発物質の存在が示された。混合物を125℃で23時間再加熱した。反応体を真空中で濃縮し、淡黄色結晶として所望の生成物0.45gを生成させた。

【0325】融点122～123℃、分解

MS (FAB) : 503 ( $M^+ - I$ )。

【0326】実施例124

N-(2-ピリジニルメチル)-N-(メチルスルホニル)-4-(テトラデシルオキシ)ベンズアミド  
乾燥テトラヒドロフラン15ml中の洗浄された50%水素化ナトリウム0.428gの室温溶液に乾燥テトラヒドロフラン20mlに溶解した実施例121からの生成物1.58gをカニューレを介して加えた。混合物を2時間撹拌し、そして乾燥テトラヒドロフラン20mlに溶解した実施例3からの生成物3.0gをカニューレを介して加えた。室温で30分間撹拌した後、反応体を還流温度で2時間加熱した。冷却した混合物を半飽和の塩化ナトリウム中に注ぎ、そしてクロロホルムで抽出した。有機層を乾燥し、そして真空中で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル:15～40%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、所望の生成物3.85gを生成させた。

【0327】融点94～95℃

EI-MS :  $m/z$  502 ( $M^+$ )。

【0328】実施例125

1-メチル-2-〔〔(メチルスルホニル)〔4-(テトラデシルオキシ)ベンゾイル〕アミノ〕メチル〕ピリジニウムのトリフルオロメタンスルホン酸との塩(1:1)

実施例124からの生成物1.0g、トリフルオロメタンスルホン酸メチル0.359g及びトルエン3mlの混合物を窒素下で18時間加熱した。薄層クロマトグラフィーにより出発物質の存在が示された。追加のトリフルオロメタンスルホン酸メチル0.065gを加え、そして反応体を4時間加熱した。反応体を真空中で濃縮し、黄褐色の結晶として所望の生成物1.33gを生成させた。

【0329】MS (FAB) :  $m/z$  517 ( $M^+ - O SO_2CF_3$ )。

【0330】実施例126

2-〔〔4-(テトラデシルオキシ)フェニル〕メチル〕-1H-ピロロ〔3,4-b〕ピリジン-1,3(2

H)-ジオン

実施例99からの生成物6.0g、無水2,3-ピリジンカルボン酸2.8g及びトルエン40mlの混合物をディーン-スタークトラップを備えた容器中にて還流温度で21時間加熱した。反応体を室温で20時間攪拌し、そして真空中で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー（シリカゲル：45%酢酸エチル/ヘキサン）により精製し、無色結晶として所望の生成物3.39gを生成させた。

【0331】融点88~90℃

EI-MS: m/z 450 (M<sup>+</sup>)。

【0332】実施例127

7-ジオキシ-6-〔〔4-(テトラデシルオキシ)フェニル〕メチル〕-6,7-ジヒドロ-1-メチル-5,5H-ピロロ〔3,4-b〕ピリジニウムのトリフルオロメタンスルホン酸との塩(1:1)

実施例126からの生成物1.0g、トリフルオロメタンスルホン酸メチル0.400g及びトルエン3mlの混合物を105℃で11時間加熱した。反応体を濃縮し、クリーム色の結晶として所望の生成物1.35gを生成させた。

【0333】融点70~85℃

MS (FAB): m/z 465 (M<sup>+</sup>-OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)。

【0334】実施例128

2-〔〔4-(テトラデシルオキシ)フェニル〕メチル〕-1H-ピロロ〔3,4-b〕ピリジン-1,3(2H)-ジオン

実施例99からの生成物2.5g及び無水3,4-ピリジンカルボン酸1.17gの混合物を封管中にて190℃で12分間加熱した。冷却した結晶性生成物をクロロホルムに溶解し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー（シリカゲル：30~40%酢酸エチル/ヘキサン）により精製し、無色結晶として所望の生成物3.12gを生成させた。

【0335】融点76~77℃

EI-MS: m/z 450 (M<sup>+</sup>)。

【0336】実施例129

ヨウ化3-ジオキソ-2-〔〔4-(テトラデシルオキシ)フェニル〕メチル〕-2,3-ジヒドロ-5-メチル-1,1H-ピロロ〔3,4-c〕ピリジニウム 実施例128からの生成物1.0g及びヨウ化メチル15.75gの混合物を105℃で10時間加熱した。反応体を真空中で濃縮し、橙色結晶として所望の生成物1.25gを生成させた。

【0337】融点162~164℃、分解。

【0338】MS (FAB): m/z 465 (M<sup>+</sup>-I)。

【0339】実施例130

4-(デシルオキシ)-3-(1,1-ジメチルエチル)安息香酸メチルエステル

3-(1,1-ジメチルエチル)-4-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル12.0g、1-ブロモデカン11.15g、炭酸カリウム9.95g、ヨウ化カリウム0.797g及び2-ブタノン100mlの混合物を還流温度で40時間加熱した。反応体を冷却し、濾過し、そして濾液を真空中で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー（シリカゲル：0~3%酢酸エチル/ヘキサン）により精製し、淡黄色油として所望の生成物18.49gを生成させた。

【0340】EI-MS: m/z 348 (M<sup>+</sup>)。

【0341】実施例131

4-(デシルオキシ)-3-(1,1-ジメチルエチル)安息香酸

実施例130からの生成物15.0g、水酸化カリウム7.24g、メタノール100ml、エタノール40ml及び水10mlの混合物を還流温度で18時間加熱した。反応体を室温に冷却し、pH2の酸性にし、真空中で濃縮し、水と共に攪拌し、そして固体を捕集した。固体残渣を水で洗浄し、そして真空乾燥器中で乾燥し、無色針状物として所望の生成物13gを生成させた。

【0342】融点130~132℃

EI-MS: m/z 334 (M<sup>+</sup>)。

【0343】実施例132

塩化4-(デシルオキシ)-3-(1,1-ジメチルエチル)ベンゾイル

塩化メチレン30ml+ジメチルホルムアミド2滴中の実施例131からの生成物3.0gに塩化オキサリル2.0mlをシリンジを介して加えた。反応体を室温で18時間攪拌し、真空中で濃縮し、ジエチルエーテルに溶解し、そしてケイソウ土のパッドを通して濾過した。ジエチルエーテルを真空中で濃縮し、黄色油として所望の生成物3.15gを生成させた。

【0344】実施例133

N-アセチル-4-(デシルオキシ)-3-(1,1-ジメチルエチル)-N-(2-ピリジニルメチル)ベンズアミド

表題の化合物を実施例27の方法により実施例132からの生成物2.9g、実施例12からの生成物1.3g、50%水素化ナトリウム0.433g及び乾燥テトラヒドロフラン60mlを用いて製造した。残渣をクロマトグラフィーにより精製し、黄色油として所望の生成物1.74gを生成させた。

【0345】EI-MS: m/z 466 (M<sup>+</sup>)。

【0346】実施例134

ヨウ化2-〔〔アセチル〔4-(デシルオキシ)-3-(1,1-ジメチルエチル)ベンゾイル〕アミノ〕メチル〕-1-メチルピリジニウム

実施例133からの生成物1.56g及びヨウ化メチル

23.68 gの混合物を封管中にて暗所で105℃で18時間加熱した。反応体を真空中で濃縮し、淡黄色結晶として所望の生成物1.86 gを生成させた。

【0347】融点70℃で軟化、最終融点110℃、分解。

【0348】MS (FAB) :  $m/z$  481 ( $M^+ - I$ )。

【0349】実施例135

ヨウ化2-[〔アセチル〔3-メトキシ-4-(テトラデシルオキシ)ベンゾイル〕アミノ〕メチル]-1-エチルピリジニウム

実施例49からの生成物1.01 g及びヨウ化エチル15.83 gの混合物を105℃で23時間加熱した。反応体を真空中で濃縮し、そしてジエチルエーテルで碎解し、黄色結晶として所望の生成物1.0 gを生成させた。

【0350】融点70~90℃で軟化

MS (FAB) :  $m/z$  525 ( $M^+ - I$ )。

【0351】実施例136

N-アセチル-4-(デシルオキシ)-3-(1,1-ジメチルエチル)-N-(3-ピリジニルメチル)ベンズアミド

表題の化合物を実施例27の方法により実施例33からの生成物0.90 g、洗浄された50%水素化ナトリウム0.316 g、実施例14からの生成物2.57 g及び乾燥テトラヒドロフラン25 mlを用いて製造した。残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル:40%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、静置した際に結晶化する黄色油として所望の生成物1.81 gを生成させた。

【0352】融点46~47℃

EI-MS :  $m/z$  522 ( $M^+$ )。

【0353】実施例137

ヨウ化3-[〔アセチル〔3-(1,1-ジメチルエチル)-4-(テトラデシルオキシ)ベンゾイル〕アミノ〕メチル]-1-メチルピリジニウム

実施例136からの生成物1.58 g及びヨウ化メチル21.44 gの混合物を封管中にて暗所で105℃で18時間加熱した。反応体を真空中で濃縮し、黄色結晶として所望の生成物1.87 gを生成させた。

【0354】融点70℃で軟化、最終融点110℃で分解。

【0355】MS (FAB) :  $m/z$  537 ( $M^+$ )。

【0356】実施例138

N-アセチル-3-(1,1-ジメチルエチル)-4-(テトラデシルオキシ)-N-(4-ピリジニルメチル)ベンズアミド

表題の化合物を実施例27の方法により実施例15からの生成物0.90 g、洗浄された50%水素化ナトリウム0.316 g、実施例33からの生成物2.57 g及び乾燥テトラヒドロフラン25 mlを用いて製造した。残

渣をクロマトグラフィー(シリカゲル:40%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、静置した際に結晶化する黄色油として所望の生成物0.275 gを生成させた。

【0357】融点55~56℃

EI-MS :  $m/z$  522 ( $M^+$ )。

【0358】実施例139

ヨウ化4-[〔アセチル〔3-(1,1-ジメチルエチル)-4-(テトラデシルオキシ)ベンゾイル〕アミノ〕メチル]-1-メチルピリジニウム

実施例138からの生成物0.225 g及びヨウ化メチル6.11 gの混合物を封管中にて暗所で105℃で18時間加熱した。反応体を真空中で濃縮し、橙色結晶として所望の生成物0.279 gを生成させた。

【0359】融点60~75℃、分解。

【0360】MS (FAB) :  $m/z$  537 ( $M^+ - I$ )。

【0361】実施例140

N-アセチル-3-(1,1-ジメチルエチル)-N-(2-ピリジニルメチル)-4-(テトラデシルオキシ)ベンズアミドN'-オキシド

水酢酸15 ml中の実施例34からの生成物の溶液にカニユールを介して水酢酸15 ml中の3-クロロ過安息香酸1.52 gを加えた。反応体を80℃で18時間加熱し、冷却し、過剰の飽和炭酸水素ナトリウム溶液中に注ぎ、そしてクロロホルムで抽出した。有機層を一緒にし、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、そして真空中で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル:90%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、黄色油として所望の生成物0.2185 gを生成させた。

【0362】MS (FAB) :  $m/z$  539 ( $M^+ + H$ )。

【0363】実施例141

ヨウ化1-メチル-2-[〔(4-メチルフェニル)スルホニル〕〔3-(テトラデシルオキシ)フェニル〕メチル〕アミノ〕メチル〕ピリジニウム

実施例80からの生成物1.01 g及びヨウ化メチル12.69 gの混合物を封管中にて100℃で5時間加熱した。反応体を濃縮し、黄色-緑色発泡体として所望の生成物1.17 gを生成させた。

【0364】融点48~60℃で分解しながら軟化。

【0365】MS (FAB) :  $m/z$  579 ( $M^+ - I$ )。

【0366】実施例142

N-(3-ピリジニルメチル)-N-[4-(テトラデシルオキシ)フェニル]アセトアミド

実施例83からの生成物2.49 g、ピリジン1.27 ml及び塩化メチレン30 mlの室温溶液に塩化アセチル0.985 gを滴下しながら加えた。反応体を室温で1.5時間攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム中に注ぎ、そして塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウ

ムで洗浄し、乾燥し、そして真空中で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー（シリカゲル：95%酢酸エチル／ヘキサン）により精製し、黄色油として所望の生成物2.65gを生成させた。

【0367】EI-MS： $m/z$  438 ( $M^+$ )。

【0368】実施例143

ヨウ化3-[[アセチル[4-(テトラデシルオキシ)フェニル]アミノ]メチル]-1-メチルピリジニウム  
実施例142からの生成物2.3g及びヨウ化メチル37.21gの混合物を封管中にて95℃で13時間加熱した。反応体を真空中で濃縮し、所望の生成物3.11gを生成させた。

【0369】融点82~98℃で分解しながら軟化。

【0370】MS (FAB)： $m/z$  453 ( $M^+ - I$ )。

【0371】実施例144

N-フェニル-4-(テトラデシルオキシ)ベンズアミド  
アニリン7.02g及び塩化メチレン200ml中のピリジン4.48gの混合物に実施例3からの生成物20gを加えた。反応体を室温で2時間撹拌し、クロロホルム及び水で希釈し、そして加熱して固体を溶解した。層を分離し、そして有機層を熱希塩酸で洗浄した。有機層を乾燥し、真空中で濃縮し、そして残渣をクロロホルム／ヘキサンから再結晶し、所望の生成物23.1gを生成させた。

【0372】融点124~126℃

MS (FAB)： $m/z$  410 ( $M^+ + H$ )。

【0373】実施例145

N-フェニル-4-(テトラデシルオキシ)ベンゼンメタナミン

乾燥テトラヒドロフラン200ml中の実施例144からの生成物21.0gの0℃懸濁液にテトラヒドロフラン中の水素化リチウムアルミニウムの1M溶液51.27mlを30分間にわたって滴下しながら加えた。反応体を室温で1時間撹拌し、還流温度で2時間加熱し、そして室温で一晩撹拌した。酢酸エチルを加え、続いて水素化ナトリウムを濃縮した。反応体を濾過し、真空中で濃縮し、そして残渣をヘキサンから再結晶し、所望の生成物16.9gを生成させた。

【0374】融点58~59℃

EI-MS： $m/z$  395 ( $M^+$ )。

【0375】実施例146

N-フェニル-N-[[4-(テトラデシルオキシ)フェニル]メチル]-3-ビリジンカルボキシアミド  
塩化メチレン20ml中の塩化ニコチノイル塩酸塩1.03gの室温スラリーに塩化メチレン30ml中の実施例145からの生成物2.0gをカニューレを介して加

えた。5分後にトリエチルアミン2.05gを加え、そして反応体を室温で72時間撹拌した。溶液を飽和炭酸水素ナトリウム中に注ぎ、そして塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥し、そして真空中で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー（シリカゲル：40%酢酸エチル／ヘキサン）により精製し、所望の生成物2.35gを生成させた。

【0376】融点65~67℃

EI-MS： $m/z$  500 ( $M^+$ )。

【0377】実施例147

ヨウ化1-メチル-3-[[フェニル[[4-(テトラデシルオキシ)フェニル]メチル]アミノ]カルボニル]ピリジニウム

実施例146からの生成物0.80g及びヨウ化メチル11.34gの混合物を封管中にて100℃で10時間加熱した。反応体を真空中で濃縮し、淡黄色結晶として所望の生成物1.02gを生成させた。

【0378】融点176~178℃

MS (FAB)： $m/z$  515 ( $M^+ - I$ )。

【0379】実施例148

ヨウ化3-[[フェニル[[4-(テトラデシルオキシ)フェニル]メチル]アミノ]カルボニル]-1-プロピルピリジニウム

実施例146からの生成物0.80g及びヨードプロパン13.58gの混合物を封管中にて100℃で10時間加熱した。反応体を真空中で濃縮し、橙色結晶として所望の生成物1.07gを生成させた。

【0380】融点78~80℃

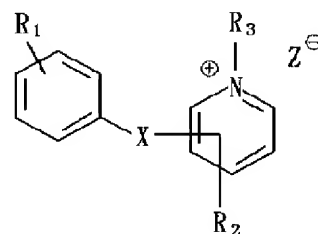
MS (FAB)： $m/z$  543 ( $M^+ - I$ )。

【0381】本発明の主たる特徴及び態様は以下のとおりである。

【0382】1. 式

【0383】

【化34】



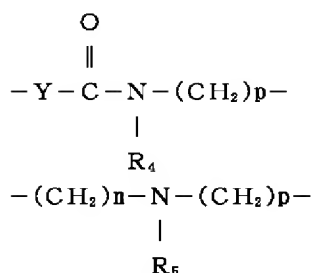
I

【0384】式中、

(A) Xは式

【0385】

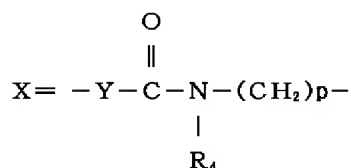
【化35】



の二価の基であり、ここにYは二価の基  $OCH_2$ 、 $(CH_2)_n$  または  $(CH_2)_{n+1}-O$  であり；pは整数0、1、2または3であり；nは整数0、1または2であり； $R_4$ は水素、フェニル、 $-COR_6$ または $-SO_2R_7$ であり；ここに $R_6$ は $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ アルケニル、 $C_1\sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、フェニル、アミノフェニル、置換されたフェニルまたは置換されたアミノフェニルであり、そして置換基は続いての $C_1\sim C_4$ アルキル、 $C_1\sim C_4$ アルコキシ、ハロゲンまたはトリフルオロメチルの1つまたはそれ以上のものであり； $R_7$ は $C_1\sim C_{25}$ アルキル、 $C_1\sim C_{25}$ アルケニル、フェニルまたは置換されたフェニルであり、置換基は $C_1\sim C_{20}$ アルキル、 $C_1\sim C_{20}$ アルコキシ、ハロゲンまたはトリフルオロメチルであり； $R_5$ は $-COR_6$ または $-SO_2R_7$ であり、ここに $R_6$ 及び $R_7$ は上記のものであり、但し、

【0386】

【化36】



そしてYがn=0である $(CH_2)_n$ である場合、 $R_4$ は水素またはフェニルであることができず；

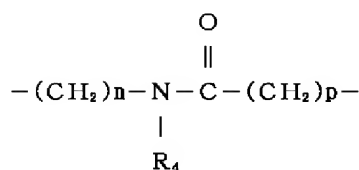
(B)  $R_1$ は同一もしくは相異なり得る芳香環の1個またはそれ以上の置換基であり、且つ

(i)  $C_1\sim C_{25}$ アルキル、 $C_1\sim C_{25}$ アルケニル、 $C_1\sim C_{25}$ アルコキシ、 $C_1\sim C_{25}$ アルケニルオキシ、 $C_1\sim C_{25}$ チオアルキル、フェニル、フェノキシ、置換されたフェニルまたは置換されたフェノキシであり、ここに置換基は $C_1\sim C_{20}$ アルキル、 $C_1\sim C_{20}$ アルコキシ、ハロゲンまたはトリフルオロメチルであり；

(ii) ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノまたはニトロ；

(iii)  $-CO_2R_7$ 、 $-CONHR_7$ 、 $-OCONHR_7$ または $-NHCOR_7$ であり、ここに $R_7$ は上記のものであり；

(C) 成分 $R_2$ はいずれかの位置であり得るピリジン環の1個またはそれ以上の置換基であり、且つ水素、 $C_1\sim C_5$ アルキル、 $C_1\sim C_5$ アルコキシまたはハロゲンであり；



(D) 複素環は随時2、3または4位でX基に結合され；

(E) 基 $R_3$ は $C_1\sim C_8$ アルキル、 $C_1\sim C_8$ ハロゲン（臭素、塩素またはフッ素）置換されたアルキル、ベンジル、水素またはN-オキシドであり；Z<sup>-</sup>は薬理的に許容し得る陰イオンを表わす、の化合物。

【0387】2. ヨウ化2-〔〔アセチル〔〔4-（テトラデシルオキシ）フェニル〕メチル〕アミノ〕メチル〕-1-エチルピリジニウムである、上記1に記載の化合物。

【0388】3. ヨウ化2-〔〔アセチル〔〔2-（テトラデシルオキシ）フェニル〕メチル〕アミノ〕メチル〕-1-メチルピリジニウムである。上記1に記載の化合物。

【0389】4. ヨウ化2-〔〔アセチル〔4-（テトラデシルオキシ）ベンゾイル〕アミノ〕メチル〕-1-メチルピリジニウムである、上記1に記載の化合物。

【0390】5. ヨウ化3-〔〔アセチル〔4-（テトラデシルオキシ）ベンゾイル〕アミノ〕メチル〕-1-メチルピリジニウムである、上記1に記載の化合物。

【0391】6. ヨウ化2-〔〔アセチル〔3-（1，1-ジメチルエチル）-4-（テトラデシルオキシ）ベンゾイル〕アミノ〕メチル〕-1-メチルピリジニウムである、上記1に記載の化合物。

【0392】7. ヨウ化2-〔〔アセチル〔3-メトキシ-4-（テトラデシルオキシ）ベンゾイル〕アミノ〕メチル〕-1-メチルピリジニウムである、上記1に記載の化合物。

【0393】8. ヨウ化2-〔〔アセチル〔3-メトキシ-4-（テトラデシルオキシ）ベンゾイル〕アミノ〕メチル〕-1-エチルピリジニウムである、上記1に記載の化合物。

【0394】9. 上記1に記載の化合物を製薬学的に許容し得る担体とからなる投与単位形態の組成物。

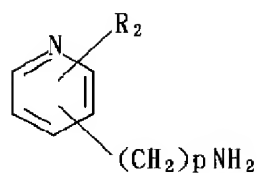
【0395】10. 哺乳動物にPAF効果を阻害する量の上記1に記載の化合物を投与することからなる、哺乳動物におけるPAFの生物学的効果の阻害方法。

【0396】11. 哺乳動物に有効量の上記1に記載の化合物を投与することからなる、哺乳動物におけるアナフィラキシー性及び敗血病性ショックの処置方法。

【0397】12. (1)式

【0398】

【化37】

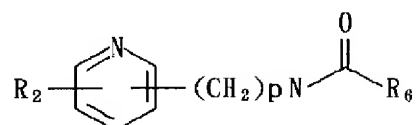


I I I

【0399】の置換されたアルキルアミノピリジンを無水物、 $(R_6CO)_2O$ 、DMA P及びピリジンと反応させて式

【0400】

【化38】



X V

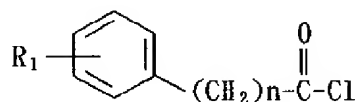
【0401】のアミド中間体を得；

(3) 続いて式

(2) 中間体を不活性エーテル溶媒中にて水素化ナトリウム1当量で処理し；

【0402】

【化39】

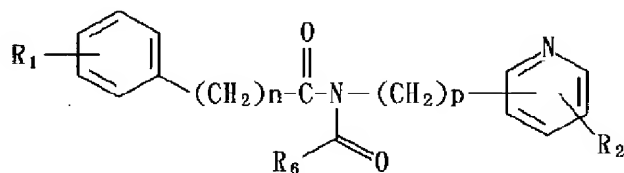


V I I I

【0403】の酸塩化物と反応させて式

【化40】

【0404】



X I V

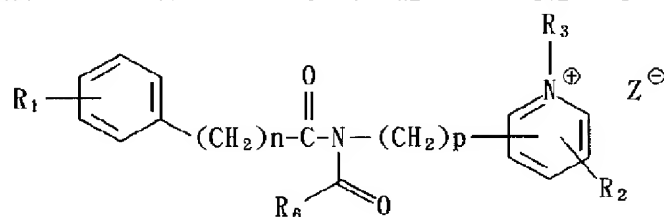
【0405】のイミド中間体を得、そして

に記載の式

(4) 中間体をハロゲン化アルキル、 $R_3Z$ と共に加熱して所望の生成物X I I Iを得ることからなる、上記1

【0406】

【化41】



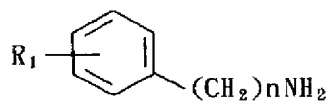
X I I I

【0407】の化合物の製造方法。

【0409】

【0408】13. (1) 式

【化42】

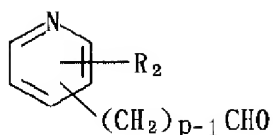


X X I X

【0410】の置換されたアミンを適当な還元剤の存在下にて不活性プロトン性溶媒中で式

【0411】

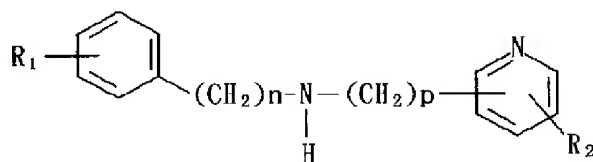
【化43】



XXXVII

【0412】の置換されたアルデヒドと反応させて式  
【0413】

【化44】



XXXIX

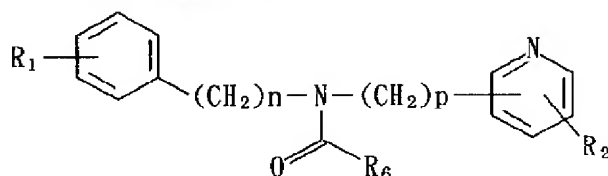
【0414】のアミン中間体を得：

式

(2) 中間体XXXIXを(a) DMAPの存在下に  
て不活性溶媒中で無水物、 $(R_6CO)_2O$ ；または(b)  
塩基の存在下にて不活性溶媒中で酸塩化物と反応させて

【0415】

【化45】



XL

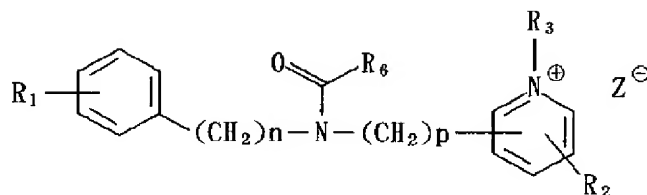
【0416】のアミド中間体を得、そして

る、 $p=1, 2$ または3である上記1に記載の式

(3) 中間体XLをハロゲン化アルキル、 $R_3Z$ と共に  
加熱して所望の生成物XXXVIを得ることからな

【0417】

【化46】



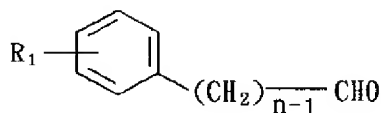
XXXVI

【0418】の化合物の製造方法。

【0420】

【0419】14. (1) 式

【化47】

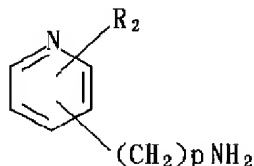


XLI

【0421】の置換されたアルデヒドを適当な還元剤の  
存在下にて不活性溶媒中で式

【0422】

【化48】



II

【0423】の置換されたアルキルアミノピリジンと反  
応させて上記13に記載のアミン中間体XXXIXを  
得；

て不活性溶媒中で無水物、 $(R_6CO)_2O$ とか、または  
(b) 塩基の存在下にて不活性溶媒中で酸塩化物、 $R_6$   
 $COCl$ と反応させて上記13に記載のアミド中間体X  
Lを得、そして

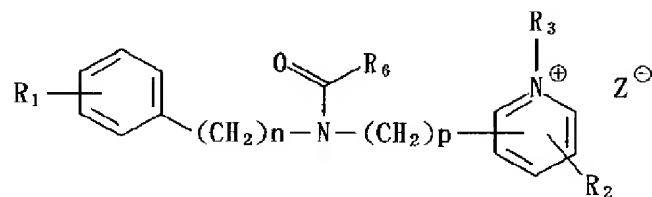
(2) 中間体XXXIXを(a) DMAPの存在下に

( 3 ) 中間体XLをハロゲン化アルキル、 $R_3Z$ と共に加熱して上記13に記載の所望の生成物XXXXVIIを得ることからなる、 $n=1$ または2、 $p=0$ 、1、2ま

たは3である上記1に記載の式

【0424】

【化49】



XXXXVII

【0425】の化合物の製造方法。